

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年4月27日 (27.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/043655 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

Kousuke) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
長瀬 俊彦 (NAGASE, Toshihiko) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/019376

(22) 国際出願日:

2005年10月21日 (21.10.2005)

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町二丁目 14 番 6 号 セルバ人形町 6 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-307902

2004年10月22日 (22.10.2004) JP

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION FOR INHALATION

(54) 発明の名称: 吸入用医薬組成物

(57) **Abstract:** A medicinal composition for inhalation containing a continuous-release type prodrug of an EP2 agonist topically exhibits a prolonged bronchodilating and antiinflammatory effects. Namely, the medicinal composition for inhalation containing a continuous-release type prodrug of an EP2 agonist is useful as a safe preventive and/or a remedy for respiratory diseases (for example, asthma, pulmonary injury, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema, bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult respiratory distress syndrome, cystic fibrosis, pulmonary hypertension or the like) without causing any systemic effect such as lowering blood pressure. Thus, a safe and useful remedy for respiratory diseases is provided.

(57) 要約: EP2アゴニストの持続型プロドラッグを含有してなる吸入用医薬組成物は、局所で気管支拡張作用および抗炎症作用を持続的に発揮する。したがって、EP2アゴニストの持続型プロドラッグを含有してなる吸入用医薬組成物は、降圧等の全身作用を回避した安全な呼吸器疾患、例えば、喘息、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸促迫症候群気腫、囊胞性線維症または肺性高血圧症等の予防および/または治療剤として有用であり、安全かつ有用な呼吸器疾患治療剤を提供する。

WO 2006/043655 A1

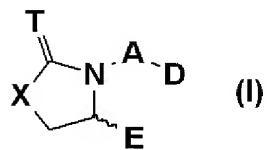
明 細 書

吸入用医薬組成物

技術分野

- [0001] 本発明は、EP2アゴニストを含有してなる吸入用医薬組成物に関する。
 さらに、詳しく言えば、持続性に優れ、かつ血圧降下作用を軽減したEP2アゴニストの持続型プロドラッグを含有してなる吸入用医薬組成物に関する。具体的には、一般式(I)

[化1]



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはシクロデキストリン包接化合物を含有してなる吸入用医薬組成物に関する。

背景技術

- [0002] 慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、呼吸器疾患のひとつで、慢性気管支炎、肺気腫、または両者の併発に気流閉塞が伴った疾患であり、完全に可逆的でない気流制限を特徴とする疾患である。喫煙等が原因となって、気管支の炎症や肺胞の破壊が起こる。その結果、咳、痰、息切れ等の症状を呈し、進行すると低酸素血症を来す。COPDの治療薬としては、気管支拡張薬(例えば抗コリン薬、 β_2 刺激薬、またはキサンチン誘導体等)、去痰薬、ステロイド薬、抗生物質が用いられている。しかし、気管支拡張薬や去痰剤は症状の改善は期待できるが、病態を根本的に改善させる薬ではない。また、ステロイド薬の長期服用は副作用などの点から望ましくない。したがって、安全かつ有用なCOPD治療剤が切望されている。
- [0003] 国際公開第03/74483号パンフレット(特許文献1)記載の化合物はEP2アゴニスト作用を有することが知られており、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患等の予防および/または治療に有用であることが開示されている。

しかし、EP2アゴニストは呼吸器以外、例えば循環器にも作用するため、正常血圧の患者の血圧を下げるなど懸念されていた。

[0004] 特許文献1：国際公開第03／74483号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の目的は、医薬として安全かつ有用な、呼吸器疾患を治療しうる気管支拡張作用および抗炎症作用を有する医薬を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、EP2アゴニストを吸入投与することで、局所的に気管支拡張作用および抗炎症作用を発揮させ、EP2アゴニストの目的としない作用、例えば血圧降下作用等の循環器に対する作用を回避または軽減できることを見出した。

[0007] また、本発明者らは、呼吸器において目的の作用を持続でき、循環器に対する作用を回避または軽減できるEP2アゴニストとして、カルボン酸プロドラッグが優れていることも見出した。本発明者等は、その中でも特に、脂溶性の高い長鎖脂肪族アルコールとのエステルまたは長鎖脂肪族アミンとのアミドを有するプロドラッグが呼吸器患部にとどまり、その効果を長時間持続して発揮することを見出した。つまり、吸入した不活性型の前記EP2アゴニストのプロドラッグが患部にとどまり、長鎖脂肪族アルコールとのエステル等は酵素による分解を受けにくいため徐々に活性型のEP2アゴニストに変化して、目的の作用が目的の臓器において長時間持続する。さらに、該プロドラッグの吸入によると、一過性にEP2アゴニストの濃度が上昇しないため、循環器への作用が回避され、血圧降下作用を軽減することができる。

[0008] また、経口医薬組成物では、薬剤の経口吸収性を上げるためにプロドラッグを用いることがあるが、本発明者等は、持続型プロドラッグを吸入用医薬組成物に用いることで、それとは全く異なる目的である、呼吸器において作用が持続し、かつ血圧降下作用を軽減するという驚くべき効果を見出した。

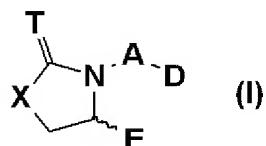
[0009] したがって、EP2アゴニスト、特にEP2アゴニストの持続型プロドラッグを含有する吸入用医薬組成物が、気管支拡張作用および抗炎症作用を有し、安全かつ有用な呼

吸器疾患治療剤となりうることを見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、

1. EP2アゴニストを含有してなる吸入用医薬組成物、
2. EP2アゴニストが持続型プロドラッグである前記1記載の医薬組成物、
3. さらに、血圧降下作用が軽減されたプロドラッグである前記2記載の医薬組成物、
4. プロドラッグが長鎖脂肪族アルコールのエステルまたは長鎖脂肪族アミドである前記2記載の医薬組成物、
5. EP2アゴニストが一般式(I)

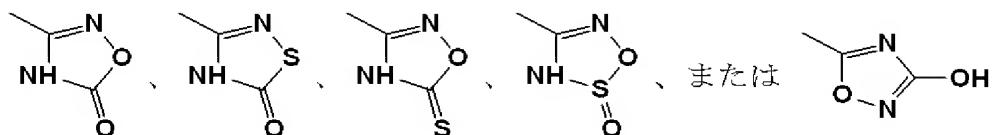
[化2]



(式中、Tは、(1)酸素原子、または(2)硫黄原子を表わし、Xは、(1)−CH₂−基、(2)−O−基、または(3)−S−基を表わし、AはA¹またはA²を表わし、A¹は、(1)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アルキレン基、(2)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アルケニレン基、または(3)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アルキニレン基を表わし、A²は−G¹−G²−G³−基を表わし、G¹は、(1)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1～4アルキレン基、(2)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルケニレン基、または(3)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルキニレン基を表わし、G²は、(1)−Y−基、(2)−環1−基、(3)−Y−環1−基、(4)−環1−Y−基、または(5)−Y−C1～4アルキレン−環1−基を表わし、Yは、(1)−S−基、(2)−SO−基、(3)−SO₂−基、(4)−O−基、または(5)−NR¹−基を表わし、R¹は、(1)水素原子、(2)C1～10アルキル基、または(3)C2～10アシル基を表わし、G³は、(1)結合手、(2)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1～4アルキレン基、(3)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～

4アルケニレン基、または(4)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルキニレン基を表わし、Dは、(1)-COOH基、(2)-COOR²基、(3)テトラゾール-5-イル基、(4)-CONR³SO₂R⁴基、(5)-CH₂OH基、(6)-CH₂OR⁵基、(7)水酸基、(8)-OR⁵基、(9)ホルミル基、(10)-CONR⁶R⁷基、(11)-CONR⁸OR⁹基、(12)-CO-(NH-アミノ酸残基-CO)_m-OH基、(13)-O-(CO-アミノ酸残基-NH)_m-H基、(14)-OCO-R¹⁰基、(15)-COO-Z¹-Z²-Z³基、または(16)

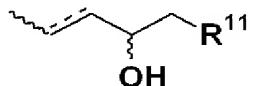
[化3]



を表わし、R²は、置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、R³は、(1)水素原子、または(2)置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、R⁴は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、R⁵は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、R⁸およびR⁹は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、R¹⁰は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、mは1または2を表わし、Z¹は、(1)C1~15アルキレン基、(2)C2~15アルケニレン基、または(3)C2~15アルキニレン基を表わし、Z²は、(1)-CO-基、(2)-OCO-基、(3)-COO-基、(4)-CONR^{Z1}-基、(5)-NR^{Z2}CO-基、(6)-O-基、(7)-S-基、(8)-SO₂-基、(9)-SO₂-NR^{Z2}-基、(10)-NR^{Z2}SO₂-基、(11)-NR^{Z3}-基、(12)-NR^{Z4}CONR^{Z5}-基、(13)-NR^{Z6}COO-基、(14)-OCONR^{Z7}-基、または(15)-OCOO-基を表わし、Z³は、(1)水素原子、(2)C1~15アルキル基、(3)C2~15アルケニル基、(4)C2~15アルキニル基、(5)環Z基、または(6)C1~10アルコキシ基、C1~10アルキチオ基、C1~10アルキル-NR^{Z8}-基、または環Z基で置換されたC1~10アルキル基を表わし、環Zは、(1)環状炭化水素、または(2)複素環を表わし、R^{Z1}、R^{Z2}、R^{Z3}、R^{Z4}、R^{Z5}、R^{Z6}、R^{Z7}、およびR^{Z8}は、それぞれ独立して、水素原子またはC1~15ア

ルキル基を表わし、 R^{Z_1} と Z^3 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5～7員含窒素複素環を表わしてもよく、上記複素環はさらに酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含んでもよく、環Z、および R^{Z_1} と Z^3 が結合している窒素原子と一緒にになって表わされる5～7員含窒素複素環は、下記(1)～(4)から選択される、1～3個の基で置換されてもよく；(1)C1～15アルキル基、(2)C2～15アルケニル基、(3)C2～15アルキニル基、(4)C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、またはC1～10アルキル-NR^{Z9}-基で置換されたC1～10アルキル基；R^{Z9}は水素原子、またはC1～10アルキル基を表わし、Eは、E¹またはE²を表わし、E¹は

[化4]



を表わし、R¹¹は、(1)C1～10アルキル基、(2)C1～10アルキルチオ基、(3)C3～8シクロアルキル基で置換されたC1～10アルキル基、(4)環2基で置換されたC1～10アルキル基、または(5)-W¹-W²-環2で置換されたC1～10アルキル基を表わし、W¹は、(1)-O-基、(2)-S-基、(3)-SO-基、(4)-SO₂-基、(5)-N-R¹¹⁻¹-基、(6)カルボニル基、(7)-NR¹¹⁻¹SO₂-基、(8)カルボニルアミノ基、または(9)アミノカルボニル基を表わし、R¹¹⁻¹は、(1)水素原子、(2)C1～10アルキル基、または(3)C2～10アシリル基を表わし、W²は、(1)結合手、または(2)C1～4アルキル基、ハロゲン原子、または水酸基で置換されていてもよいC1～8アルキル基を表わし、E²は、(1)-U¹-U²-U³基、または(2)環4基を表わし、U¹は、(1)C1～4アルキレン基、(2)C2～4アルケニレン基、(3)C2～4アルキニレン基、(4)-環3-基、(5)C1～4アルキレン基-環3-基、(6)C2～4アルケニレン基-環3-基、または(7)C2～4アルキニレン基-環3-基を表わし、U²は、(1)結合手、(2)-CH₂-基、(3)-CHOH-基、(4)-O-基、(5)-S-基、(6)-SO-基、(7)-SO₂-基、(8)-NR¹²-基、(9)カルボニル基、(10)-NR¹²SO₂-基、(11)カルボニルアミノ基、または(12)アミノカルボニル基を表わし、R¹²は、(1)水素原子、(2)C1～10アルキル基、または(3)C2～10アシリル基を表わし、U³は、(1)C1～10アルキ

ル基、ハロゲン原子、水酸基、C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、およびNR¹³R¹⁴基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、(2)C1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、および-NR¹³R¹⁴基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC2～8アルケニル基、(3)C1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、および-NR¹³R¹⁴基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC2～8アルキニル基、(4)環4基で置換されたC1～8アルキル基、または(5)環4基を表わし、R¹³およびR¹⁴は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C1～10アルキル基を表わし、環1、環2、環3、および環4は、それぞれ独立して、1～5個のRで置換されていてもよく、Rは、(1)C1～10アルキル基、(2)C2～10アルケニル基、(3)C2～10アルキニル基、(4)C1～10アルコキシ基、(5)C1～10アルキルチオ基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)ニトロ基、(9)-NR¹⁵R¹⁶基、(10)C1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、(11)1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルキル基、(12)1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、(13)-NR¹⁵R¹⁶基で置換されたC1～10アルキル基、(14)環5基、(15)-O—環5基、(16)環5基で置換されたC1～10アルキル基、(17)環5基で置換されたC2～10アルケニル基、(18)環5基で置換されたC2～10アルキニル基、(19)環5基で置換されたC1～10アルコキシ基、(20)-O—環5基で置換されたC1～10アルキル基、(21)-COOR¹⁷基、(22)1～4個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基、(23)ホルミル基、(24)ヒドロキシ基で置換されたC1～10アルキル基、または(25)C2～10アシリル基を表わし、R¹⁵、R¹⁶、およびR¹⁷は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C1～10アルキル基を表わし、環5は、下記(1)～(9)から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；(1)C1～10アルキル基、(2)C2～10アルケニル基、(3)C2～10アルキニル基、(4)C1～10アルコキシ基、(5)C1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルキル基、(9)1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基；

環1、環2、環3、環4、および環5は、各々独立して(1)環状炭化水素、または(2)複素環を表わし、

[化5]

は一重結合または二重結合を表わし、

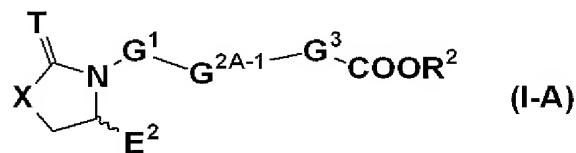
[化6]

~~~

は $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物である前記1記載の医薬組成物、

6. 一般式(I)で示される化合物が、一般式(I-A)

[化7]

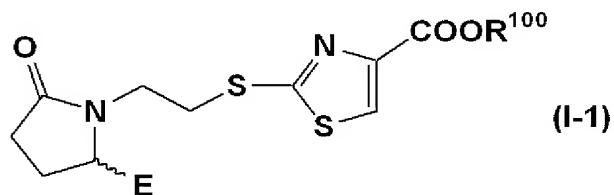


(式中、 $G^{2A-1}$ は $-Y^a$ -環1-基を表わし、 $Y^a$ は $-S-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基、または $-NR^1-$ 基を表わし、その他の記号は前記5記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物である前記5記載の医薬組成物、

7.  $R^2$ が置換基を有していてもよいC7~20の脂肪族炭化水素基である前記5記載の医薬組成物、

8. 一般式(I)で示される化合物が、一般式(I-1)

[化8]



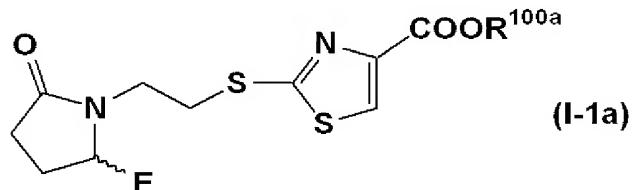
(式中、 $R^{100}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、その他の記号は前記5記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物である前記5記載の医薬組成物、

9.  $R^{100}$ が置換基を有していてもよい主鎖の炭素数3～22の脂肪族炭化水素基である前記8記載の医薬組成物、
10. 一般式(I)で示される化合物が、 $2-[ (2-\{(2R)-2-[ (2-\text{クロロ}-4-\text{ヘプチルフェノキシ})\text{メチル}]-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}] \text{スルファニル} ]-1$ ,  $3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボン酸}$ 、 $\text{ウンデシル } 2-[ (2-\{(2R)-2-[ (3, 5-\text{ジクロロフェノキシ})\text{メチル}]-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}] \text{スルファニル} ]-1$ ,  $3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボキシレート}$ 、 $10-\text{フェニルデシル } 2-[ (2-\{(2R)-2-[ (3, 5-\text{ジクロロフェノキシ})\text{メチル}]-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}] \text{スルファニル} ]-1$ ,  $3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボキシレート}$ 、 $10-\text{フェニルデシル } 2-[ (2-\{(5R)-2-\text{オキソ}-5-\{[3-(\text{トリフルオロメトキシ})\text{フェノキシ}]\}\text{メチル}]-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}] \text{スルファニル} ]-1$ ,  $3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボキシレート}$ 、 $\text{ウンデシル } 2-[ (2-\{(2R)-2-[ (\text{ヘプチルアミノ})\text{メチル}]-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}] \text{スルファニル} ]-1$ ,  $3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボキシレート}$ 、 $10-\text{フェニルデシル } 2-[ (2-\{(2R)-2-[ (\text{ヘプチルアミノ})\text{メチル}]-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}] \text{スルファニル} ]-1$ ,  $3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボキシレート}$ または $10-\text{フェニルデシル } 2-[ (2-\{(2R)-2-[ (1E)-1-\text{ノネニル}]-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}] \text{スルファニル} ]-1$ ,  $3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボキシレート}$ である前記5記載の医薬組成物、
11. 呼吸器疾患予防および／または治療剤である前記1記載の医薬組成物、
12. 呼吸器疾患が喘息、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸促迫症候群気腫、囊胞性線維症または肺性高血圧症である前記11記載の医薬組成物、
13. 前記5記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物を含有してなる吸入用医薬組成物と4型ホスホジエステラーゼ阻害薬、ステロイド薬、 $\beta$ 作動薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、エラスターーゼ阻害薬、メタロプロテアーゼ阻害薬、去痰薬、

抗生素質および免疫抑制薬から選択される1種以上とを組み合わせてなる医薬、

14. 一般式(I-1a)

[化9]



(式中、R<sup>100a</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基(ただし、(1)C1～10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC1～10アルキル基、(4)ビフェニル基、(5)C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC1～10アルキル基、および(6)C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されたビフェニル基を除く。)を表わし、その他の記号は前記5記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物、

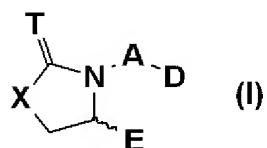
15. R<sup>100a</sup>が置換基を有していてもよいC11～20アルキル基、置換基を有していてもよいC7～20アルケニル基または置換基を有していてもよいC7～20アルキニル基である前記14記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物、

16. 2-[(2-{(2R)-2-[(2-クロロ-4-ヘプチルフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、ウンデシル 2-[(2-{(2R)-2-[(3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート、10-フェニルデシル 2-[(2-{(2R)-2-[(3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート、10-フェニルデシル 2-{[2-((5R)-2-オキソ-5-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート、ウンデシル 2-[(2-{(2R)-

2-[（ヘプチルアミノ）メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート、10-フェニルデシル 2-[（2-{(2R)-2-[（ヘプチルアミノ）メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレートまたは10-フェニルデシル 2-[（2-{(2R)-2-[（1E）-1-ノネニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物、

#### 17. 一般式(I)

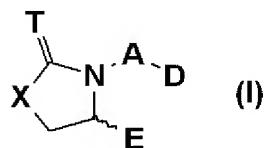
[化10]



(式中、すべての記号は前記5記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物の有効量を哺乳動物に吸入投与することを特徴とする、哺乳動物における呼吸器疾患予防および／または治療方法、

#### 18. 呼吸器疾患予防および／または治療剤を製造するための、一般式(I)

[化11]



(式中、すべての記号は前記5記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物を含有する吸入用医薬組成物の使用に関する。

#### 発明の効果

[0011] EP2アゴニストの持続型プロドラッグを含有してなる吸入用医薬組成物は、局所で気管支拡張作用および抗炎症作用を持続的に発揮し、降圧等の全身作用を回避することができる。したがって、EP2アゴニストの持続型プロドラッグを含有してなる吸入

用医薬組成物は、安全かつ有用な呼吸器疾患(例えば、喘息、肺傷害(例えば、急性肺傷害、慢性肺傷害等)、肺線維症、肺気腫、気管支炎(例えば、急性気管支炎、慢性気管支炎等)、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸促迫症候群気腫、囊胞性線維症または肺性高血圧症等)の予防および/または治療剤として有用である。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0012] これまでに、報告されているEP2アゴニストとして、欧州特許出願公開第860430号明細書記載の化合物、ONO-8815Ly、特開2000-128858号公報記載の化合物、国際公開第99/33794号パンフレット記載の化合物、欧州特許出願公開第974580号明細書記載の化合物、国際公開第95/19964号パンフレットに記載の化合物、国際公開第98/28264号パンフレット記載の化合物、国際公開第99/19300号パンフレット記載の化合物、欧州特許出願公開第0911321号明細書記載の化合物、AH-13205、CP-533536、国際公開第98/58911号パンフレット記載された化合物、米国特許第5,698,598号明細書記載の化合物、米国特許第6,376,533号明細書記載の化合物、国際公開第2004/078103号パンフレット記載の化合物、国際公開第2005/012232号パンフレット記載の化合物、国際公開第2005/061492号パンフレット記載の化合物、国際公開第2005/080367号パンフレット記載の化合物、ブタプロスト(Butaprost)もしくはライオプロスチル(Rioprostil)、ミソプロストール(Misoprostol)、およびAY23626がある。これらの化合物、その塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグも、本発明に用いられる化合物として好ましい。
- [0013] また、EP2アゴニストとしては、EP2アゴニスト活性を有する化合物はもちろんのこと、生体内において酵素等による反応によって分解されてEP2アゴニストに変換する化合物、すなわちEP2アゴニストのプロドラッグも含まれる。
- [0014] 本発明に用いられるEP2アゴニストとしては、気管支拡張作用が持続し、かつ血圧降下作用を軽減できる化合物が好ましい。例えば、気管支拡張作用の持続時間は、投与後6時間～1週間、好ましくは6～48時間、さらに好ましくは6～24時間である。また、本発明において、血圧降下作用の軽減とは、気管支拡張作用が発揮される投与量で、著しい血圧降下が起こることなく、薬物投与前と比較して血圧変化率が小さ

いことを意味する。著しい血圧降下とは、例えば、投与前の血圧からの20~10mm Hgの降下であり、本発明における血圧降下作用の軽減の範囲は、好ましくは薬物投与前と比較した血圧降下が10mmHg以内であり、さらに好ましくは5mmHg以内である。

- [0015] 本発明において、呼吸器において目的の作用を持続でき、血圧降下作用が軽減されたEP2アゴニストとして、特にEP2アゴニストの持続型プロドラッグが好ましい。本明細書中、EP2アゴニストの持続型プロドラッグとは、生体内酵素によって不活性型のEP2アゴニストが呼吸器患部にとどまり、徐々に活性型のEP2アゴニストに変化し、目的の作用が目的の臓器において長時間持続して発揮できるように設計されたプロドラッグを意味する。本発明の持続型プロドラッグは、目的の臓器で徐々に活性型のEP2アゴニストに変化するため、一過性にその血中濃度が上昇せず、血圧降下作用を引き起こしにくい。

本発明において、EP2アゴニストの持続型プロドラッグとしては、EP2アゴニストのカルボン酸プロドラッグが好ましい。カルボン酸プロドラッグとは、EP2アゴニスト中のカルボキシル基がエステル化またはアミド化された化合物のことを意味する。EP2アゴニストの持続型プロドラッグとしては、特に、脂溶性の高い長鎖脂肪族アルコールとのエ斯特ル、または長鎖脂肪族アミンのアミドが好ましい。

- [0016] 本明細書において、「長鎖脂肪族アルコールのエ斯特ル」とは、主鎖の炭素数が3~22個のアルコールとEP2アゴニストのカルボキシ基がエ斯特ル結合した化合物をいう。ここで、「主鎖の炭素数が3~22個のアルコール」における主鎖の炭素数として好ましくは6~20個、さらには好ましくは10~20個である。好ましい長鎖脂肪族アルコールのエ斯特ルとしては、例えばデシルエ斯特ル、10-フェニルデシルエ斯特ルまたはウンデシルエ斯特ル等が挙げられる。また、この長鎖脂肪族アルコールは置換基によって置換されていてもよい。ここで「置換基」とは、後記R<sup>2</sup>の置換基として挙げられた置換基と同じ意味を表わし、好ましくは、例えばフェニル基、水酸基が挙げられる。
- [0017] 本明細書において、「長鎖脂肪族アミンのアミド」とは、主鎖の炭素数が3~22個の脂肪族炭化水素基で置換されたアミンとEP2アゴニストのカルボキシ基がアミド結合した化合物をいう。ここで、「主鎖の炭素数が3~22個の脂肪族炭化水素基」におけ

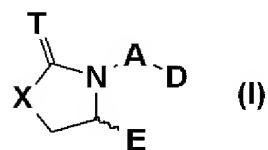
る主鎖の炭素数として好ましくは6～20個、さらに好ましくは10～20個である。「主鎖の炭素数が3～22個の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、C3～22アルキル基、C3～22アルケニル基、C3～22アルキニル基が挙げられる。

- [0018] C3～22アルキル基とは、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシリ、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペントデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシリ、ヘニコサニル、ドコサニル基およびそれらの異性体である。
- [0019] C3～22アルケニル基とは、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペントデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル、ヘニコセニル、ドコセニル、ブタジエニル、ペントジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペントデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘプタデカジエニル、オクタデカジエニル、ノナデカジエニル、イコサジエニル、ヘニコサジエニル、ドコサジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペントデカトリエニル、ヘキサデカトリエニル、ヘプタデカトリエニル、オクタデカトリエニル、ノナデカトリエニル、イコサトリエニル、ヘニコサトリエニル、ドコサジエニル基およびそれらの異性体である。
- [0020] C3～22アルキニル基とは、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペントデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル、ヘニコシニル、ドコシニル、ブタジイニル、ペントジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペントデカジイニル、ヘキサデカジイニル、ヘプタデカジイニル、オクタデカジイニル、ノナデカジイニル、イコサジイニル、ヘニコサジイニル、ドコサジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプ

タトライニル、オクタトライニル、ノナトライニル、デカトライニル、ウンデカトライニル、ドデカトライニル、トリデカトライニル、テトラデカトライニル、ペンタデカトライニル、ヘキサデカトライニル、ヘプタデカトライニル、オクタデカトライニル、ノナデカトライニル、イコサトリイニル、ヘニコサトリイニル、ドコサトリイニル基およびそれらの異性体である。

- [0021] 長鎖脂肪族アミンとして好ましくは、例えばデシルアミン、ウンデシルアミン等が挙げられる。また、この長鎖脂肪族アミンは置換基によって置換されていてもよい。ここで「置換基」とは、後記R<sup>2</sup>の置換基として挙げられた置換基と同じ意味を表わし、好ましくは、例えばフェニル基、水酸基が挙げられる。
- [0022] EP2アゴニストの持続型プロドラッグとして、具体的には、ウンデシル 2-[(2-{(2R)-2-[(3,5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート、10-フェニルデシル 2-[(2-{(2R)-2-[(3,5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート、10-フェニルデシル 2-{[2-((5R)-2-オキソ-5-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]スルファニル}-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート、ウンデシル 2-[(2-{(2R)-2-[(ヘプチルアミノ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート、10-フェニルデシル 2-[(2-{(2R)-2-[(ヘプチルアミノ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキシレートまたは10-フェニルデシル 2-[(2-{(2R)-2-[(1E)-1-ノネニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物等が好ましい。
- [0023] EP2アゴニストとしては、例えば、一般式(I)

[化12]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

[0024] 本明細書中、C1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1～10アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体である。

[0025] 本明細書中、C1～15アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1～20アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基およびそれらの異性体である。

[0026] 本明細書中、C7～20アルキル基とは、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C11～20アルキル基とは、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基およびそれらの異性体である。

[0027] 本明細書中、C2～8アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～10アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～15アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデ

セニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペンタデカジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペンタデカトリエニル、ヘキサトリエニル基およびそれらの異性体である。

[0028] 本明細書中、C2～20アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペンタデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘプタデカジエニル、オクタデカジエニル、ノナデカジエニル、イコサジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペンタデカトリエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナデカトリエニル、イコサトリエニル基およびそれらの異性体である。

[0029] 本明細書中、C7～20アルケニル基とは、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペンタデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘプタデカジエニル、オクタデカジエニル、ノナデカジエニル、イコサジエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペンタデカトリエニル、ヘキサデカトリエニル、ヘプタデカトリエニル、オクタデカトリエニル、ノナデカトリエニル、イコサトリエニル基およびそれらの異性体である。

[0030] 本明細書中、C2～8アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～10アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～15アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペントデシニル、ブタジイニル、ペントアジニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペントデカジイニル、ヘキサトライニル、ヘプタトライニル、オクタトライニル、ノナトライニル、デカトライニル、ウンデカトライニル、ドデカトライニル、トリデカトライニル、テトラデカトライニル、ペントデカトライニル基およびそれらの異性体である。

[0031] 本明細書中、C2～20アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペントデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル、ブタジイニル、ペントアジニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペントデカジイニル、ヘキサデカジイニル、ヘプタデカジイニル、オクタデカジイニル、ノナデカジイニル、イコサジイニル、ヘキサトライニル、ヘプタトライニル、オクタトライニル、ノナトライニル、デカトライニル、ウンデカトライニル、ドデカトライニル、トリデカトライニル、テトラデカトライニル、ペントデカトライニル、ヘキサデカトライニル、ヘプタデカトライニル、オクタデカトライニル、ノナデカトライニル、イコサトライニル基およびそれらの異性体である。

[0032] 本明細書中、C7～20アルキニル基とは、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペントデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル、ヘプタ

ジイニル、オクタジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペンタデカジイニル、ヘキサデカジイニル、ヘプタデカジイニル、オクタデカジイニル、ノナデカジイニル、イコサジイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル、ノナトリイニル、デカトリイニル、ウンデカトリイニル、ドデカトリイニル、トリデカトリイニル、テトラデカトリイニル、ペンタデカトリイニル、ヘキサデカトリイニル、ヘプタデカトリイニル、オクタデカトリイニル、ノナデカトリイニル、イコサトリイニル基およびそれらの異性体である。

[0033] 本明細書中、直鎖のC1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレンおよびテトラメチレン基である。

本明細書中、直鎖のC2～8アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレンおよびオクタメチレン基である。

本明細書中、C1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1～15アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、ウンデカメチレン、ドデカメチレン、トリデカメチレン、テトラデカメチレン、ペンタデカメチレン基およびそれらの異性体である。

[0034] 本明細書中、直鎖のC2～4アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレンおよびブテニレン基である。

本明細書中、直鎖のC2～8アルケニレン基とは、基中に1個または2個の二重結合を有している、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレンおよびオクタジエニレン基である。

本明細書中、C2～4アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～15アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ノネニレン、デセニレン、ウンデセニレン、ドデセニレン、トリデセニレン、テトラデセニレン、ペンタデセニレン基

およびそれらの異性体である。

- [0035] 本明細書中、直鎖のC2～4アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレンおよびブチニレン基である。

本明細書中、直鎖のC2～8アルキニレン基とは、基中に1個または2個の三重結合を有している、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペントジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレンおよびオクタジイニレン基である。

本明細書中、C2～4アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～15アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン、デシニレン、ウンデシニレン、ドデシニレン、トリデシニレン、テトラデシニレン、ペントデシニレン基およびそれらの異性体である。

- [0036] 本明細書中、C1～10アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1～10アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ基およびそれらの異性体である。

- [0037] 本明細書中、C3～8シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基である。

本明細書中、C2～10アシル基とは、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル基およびそれらの異性体である。

一般式(I)中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を意味する。

- [0038] 本明細書中、 $-\text{CO}-\text{(NH-アミノ酸残基-CO)}_m-\text{OH}$ 基、および $-\text{O}-\text{(CO-アミノ酸残基-NH)}_m-\text{H}$ 基中のアミノ酸とは、天然のアミノ酸または異常アミノ酸を意味し、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニ

ン、システイン、メチオニン、プロリン、アスパラギン、グルタミン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、 $\beta$ -アラニン、シスタチオニン、シスチン、ホモセリン、イソロイシン、ランチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、サルコシン、チロニン等が含まれる。

また、 $-CO-(NH-\text{アミノ酸残基}-CO)_m-OH$ 基、および $-O-(CO-\text{アミノ酸残基}-NH)_m-H$ 基には、アミノ基が保護基によって保護されたものも含まれる。

[0039] 本明細書中、環1、環2、環3、環4、環5、または環Zによって表わされる「環状炭化水素」としては、「不飽和環状炭化水素」または「飽和環状炭化水素」が挙げられる。「飽和環状炭化水素」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン等のシクロアルカン、さらに、例えば、パーキドロペントレン、パーキドロアズレン、パーキドロインデン、パーキドロナフタレン、パーキドロヘプタレン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、アダマンタン、ノルアダマンタン等の「3~15員飽和環状炭化水素」等が挙げられる。「不飽和環状炭化水素」としては、例えば、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等のシクロアルケン、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン、ビフェニル(例えば、2-フェニルフェニル、3-フェニルフェニル、および4-フェニルフェニル等)等の芳香族炭化水素、さらに、例えばペントレン、インデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、as-インダセン、s-インダセン、アセナフテン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、ビシクロ[2.2.1]ヘpta-2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘpta-2-エン、ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン等の「3~15員不飽和環状炭化水素」等が挙げられる。

[0040] 本明細書中、環1、環2、環3、環4、環5、または環Zによって表わされる「複素環」とは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1~7個のヘテロ原子を含んでいてもよい单環、二環または三環式複素環を表わす。「複素環」としては、例えば「

3～15員不飽和单環、二環または三環式複素環」、「3～15員飽和单環、二環または三環式複素環」等が挙げられる。

[0041] 「3～15員不飽和单環、二環または三環式複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、インオキサゾール、チアゾール、インチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等の芳香族单環式複素環、例えば、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、インキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等の芳香族縮合複素環、例えば、アゼピン、ジアゼピン、ピラン、オキセピン、チオピラン、チエピン、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドリジン、ジチアナフタレン、キノリジン、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、キサンテン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、テトラヒドロトリアジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロインオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロインチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチ

アゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロインソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロインソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロインキノリン、テトラヒドロインキノリン、ジヒドロフラジン、テトラヒドロフラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロ- $\beta$ -カルボリン、テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3', 4':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン環等の非芳香族不飽和複素環等が挙げられる。また、「3~15員飽和单環、二環または三環式複素環」としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーキドロピリミジン、パーキドロピリダジン、パーキドロアゼピン、パーキドロジアゼピン、パーキドロアゾシン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーキドロオキセピン、チイラン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、パーキドロチエピン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロインオキサゾール(インオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロインチアゾール(インチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーキドロオキサゼピン、パーキドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾ

ール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、パーアヒドロチアゼピン、パーアヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、パーアヒドロベンゾフラン、パーアヒドロイソベンゾフラン、パーアヒドロベンゾチオフェン、パーアヒドロイソベンゾチオフェン、パーアヒドロインダゾール、パーアヒドロキノリン、パーアヒドロイソキノリン、パーアヒドロフタラジン、パーアヒドロナフチリジン、パーアヒドロキノキサリン、パーアヒドロキナゾリン、パーアヒドロシンノリン、パーアヒドロベンゾオキサゾール、パーアヒドロベンゾチアゾール、パーアヒドロベンゾイミダゾール、パーアヒドロカルバゾール、パーアヒドロ- $\beta$ -カルボリン、パーアヒドロアクリジン、パーアヒドロジベンゾフラン、パーアヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン環等が挙げられる。

[0042] 本明細書中、「5～7員含窒素複素環」とは、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員複素環を表わし、例えば「5～7員含窒素不飽和複素環」、「5～7員含窒素飽和複素環」が挙げられる。具体的には、例えば「5～7員含窒素不飽和複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピロリン、アゼピン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン環等が挙げられる。また、「5～7員含窒素飽和複素環」としては、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーアヒドロピリミジン、パーアヒドロピリダジン、パーアヒドロアゼピン、パーアヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(

イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、ペーヒドロオキサゼピン、ペーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、ペーヒドロチアゼピン、ペーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

[0043]  $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、または環状炭化水素基等が挙げられる。

「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、例えば「C1～20の脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、「C1～20の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、C1～20アルキル基、C2～20アルケニル基、C2～20アルキニル基等が挙げられる。ここで、「C1～20アルキル基」、「C2～20アルケニル基」、および「C2～20アルキニル基」は前記と同じ意味を表わす。

「環状炭化水素」は、前記環1、環2、環3、環4、環5、または環Zにおける「環状炭化水素」と同じ意味を表わす。

$R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として好ましくは、C7～20の脂肪族炭化水素が挙げられる。

[0044]  $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、  
(1)置換基(例えば、C1～10アルキル基、フェニル基、アミノ基、C1～10アルコキシ基、スルホ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、水酸基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基等)を有していてもよい炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)  
(2)置換基(例えば、炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、アミノ基、スルホ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、水酸基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アセチル基等)を有していてもよい複素環基(ここで、この「複素環」は前記環1、環2、環3、環4、環5、または環Zにおける「複素環」と同じ意味を表わす。)  
(3)アミノ基、(4)例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等のC1～

6アシルアミノ、(5)例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、1カルバモイル-2-シクロヘキシルエチルアミノ、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノ、フェニルアミノ、6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプチルメチルアミノ等の炭化水素基で置換された第1または第2アミノ基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わし、ハロゲン原子、オキソ、アミノ、カルバモイル等で置換されていてもよい。)、(6)例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等のC1～4アルキルスルホニルアミノ基、(7)フェニルスルホニルアミノ基、(8)例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1～4アルキルスルホニル基、(9)フェニルスルホニル基、(10)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(11)カルボキシル基、(12)シアノ基、(13)ニトロ基、(14)オキソ基、(15)チオキソ基、(16)水酸基、(17)例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、ベンジルオキシ等のC1～10アルコキシ基、(18)例えばシクロヘキシルオキシ等のC3～8シクロアルコキシ基、(19)例えばC1～4アルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ等で置換されていてもよいフェノキシ基、(20)5, 6, 7, 8-テトラヒドロー-1-ナフチルオキシ基、(21)メルカプト基、(22)例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ基、ブチルチオ、tert-ブチルチオ等のC1～4アルキルチオ基、(23)フェニルチオ基、(24)カルバモイル基、(25)N-ブチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル等のC1～8炭化水素基で置換されたアミノカルボニル基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(26)スルファモイル基、(27)例えばメチルアミノスルホニル等の炭化水素基で置換されたアミノスルホニル基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(28)例えば、ジメチルアミノエチルアミノスルホニル、ジメチルアミノプロピルアミノスルホニル等のアミノ基で置換された炭化水素基によって置換されたアミノスルホニル基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水

素基」と同じ意味を表わす。)、(29)例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1～6アルコキシカルボニル基、(30)スルホ基( $-SO_3H$ )、(31)スルフィノ基、(32)ホスホノ基、(33)アミジノ基、(34)イミノ基、(35) $-B(OH)_2$ 基、(36)例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1～4アルキルスルフィニル、(37)例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル等のC1～6アシル基、(38)ベンゾイル、(39)ヒドロキシイミノ基、(40)例えばメチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ等のC1～8アルキルオキシイミノ基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、前記(1)～(40)から選ばれる1～5個の置換基を有していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。

[0045]  $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として好ましくは、例えばフェニル基または水酸基等が挙げられる。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

一般式(I)中、Aとして好ましくは $A^1$ または $A^2$ であり、特に好ましくは $A^2$ である。

[0046] 環1として好ましくは、C3～10の環状炭化水素、もしくは3～10員の複素環であり、さらに好ましくは、C3～7の環状炭化水素、もしくは3～7員の複素環である。

さらに好ましい環1はC5または6の環状炭化水素、または5または6員の複素環であり、中でもフラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、またはベンゼンが好ましい。

Dとして好ましくは、 $-COOH$ 基、 $-COOR^2$ 、または $-COO-Z^1-Z^2-Z^3$ である。

[0047]  $R^2$ として好ましくは、置換基を有していてもよいC7～20の脂肪族炭化水素基が挙げられる。

$Z^1$ として好ましくは、C1～15アルキレン基であり、さらに好ましくはC1～8アルキレン基であり、さらに好ましくは、C1～4アルキレン基である。

$Z^2$ として好ましくは、 $-CO-$ 基、 $-OCO-$ 基、 $-COO-$ 基、 $-CONRZ^1$ 基、 $-OCONRZ^7$ 基、 $-OCOO-$ 基であり、さらに好ましくは $-OCO-$ 基、 $-OCONRZ^7$

基、 $-\text{OCOO}-$ 基である。

$Z^3$ として好ましくは、C1～15アルキル基、またはC1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、C1～10アルキル-NRZ<sup>8</sup>基または環Zで置換されたC1～10アルキル基であり、さらに好ましくはC4～12アルキル基である。

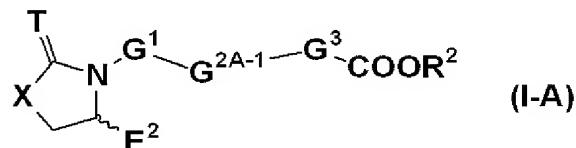
[0048] 一般式(I)中、Tとして好ましくは、酸素原子または硫黄原子であり、さらに好ましくは酸素原子である。

一般式(I)中、Xとして好ましくは $-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{O}-$ 基、または $-\text{S}-$ 基であり、さらに好ましくは $-\text{CH}_2-$ 基である。

一般式(I)中、Eとして好ましくはE<sup>2</sup>である。

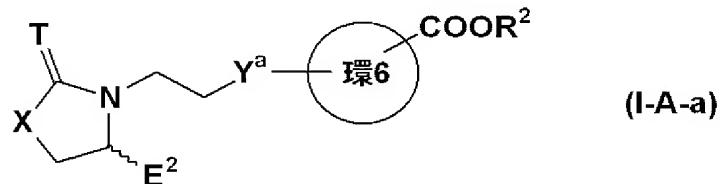
E<sup>2</sup>として好ましくは $-\text{U}^1-\text{U}^2-\text{U}^3$ であり、U<sup>1</sup>として好ましくは、C1～4のアルキレン基、C2～4のアルケニレン基、C2～4のアルキニレン基である。U<sup>2</sup>として好ましくは、 $-\text{CHOH}-$ 基、 $-\text{O}-$ 基、 $-\text{S}-$ 基、 $-\text{SO}-$ 基、 $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{NR}^{12}-$ 基が挙げられる。

[0049] 一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-A)[化13]



(式中、 $G^{2A-1}$ は $-\text{Y}^a-$ 環1-基を表わし、 $\text{Y}^a$ は $-\text{S}-$ 基、 $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{O}-$ 基、または $-\text{NR}^1-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

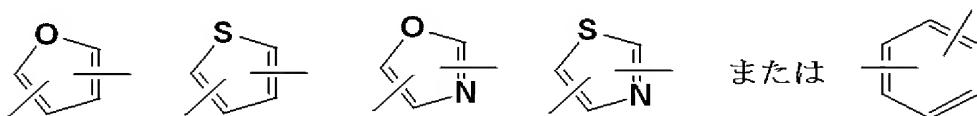
[0050] 一般式(I-A)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-A-a)[化14]



(式中、環6はC5または6の環状炭化水素、または5または6員の複素環を表わし、R<sup>2</sup>は置換基を有していてよい炭化水素基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

[0051] 環6として、好ましくはフラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、またはベンゼンが挙げられる。すなわち、

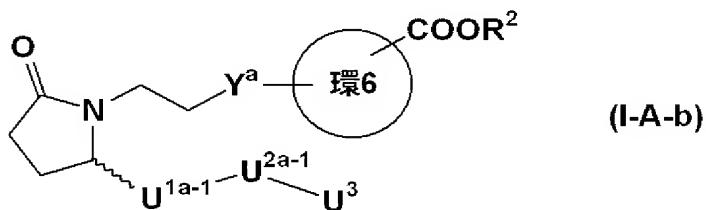
[化15]



で示される基であり、結合部位は同一炭素でなければどこでもよい。

[0052] 一般式(I-A)で示される化合物のうち、さらに好ましくは、一般式(I-A-b)

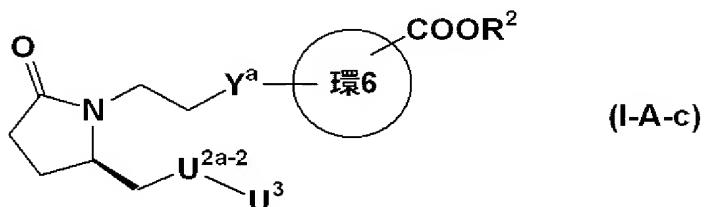
[化16]



(式中、U<sup>1a-1</sup>はC1～4のアルキレン基、C2～4のアルケニレン基、C2～4のアルキニレン基を表わし、U<sup>2a-1</sup>は-CHOH-基、-O-基、-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-NR<sup>12</sup>-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物であり、中でも、

[0053] 一般式(I-A-c)

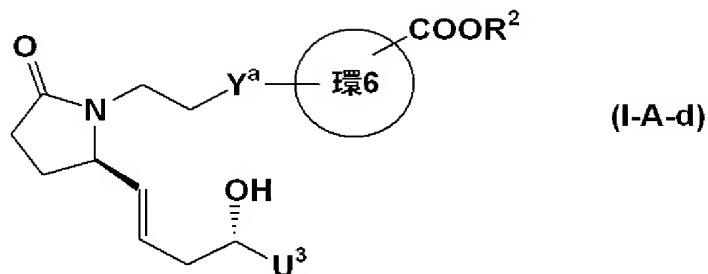
[化17]



(式中、U<sup>2a-2</sup>は-O-基、または-NR<sup>12</sup>-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または

[0054] 一般式(I-A-d)

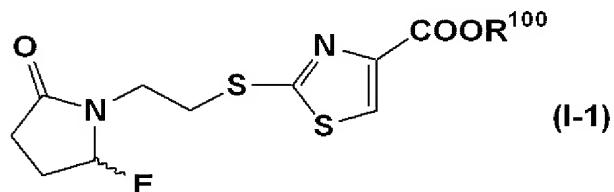
[化18]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が好ましい。

[0055] また、一般式(I)で示される化合物として好ましくは、例えば、

[化19]



(式中、R<sup>100</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物等が挙げられる。R<sup>100</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における炭化水素基とは、前記R<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における炭化水素基と同じ意味を表わす。R<sup>100</sup>としては、置換基を有していてもよい主鎖の炭素数3～22の脂肪族炭化水素基が好ましく、さらに好ましくは置換基を有していてもよい主鎖の炭素数6～20の脂肪族炭化水素基が挙げられる。また、特に好ましくは置換基を有していてもよい主鎖の炭素数10～20の脂肪族炭化水素基が挙げられる。ここで、R<sup>100</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基とは、前記R<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基として挙げられた置換基と同じ意味を表わす。好ましくは、例えばフェニル基、水酸基が挙げられる。

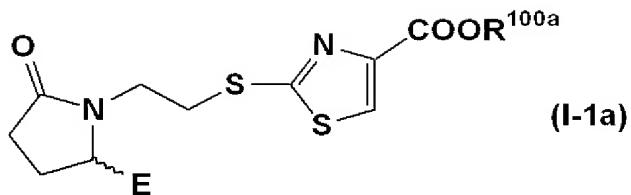
[0056] 本発明の吸入用医薬組成物に用いる化合物として好ましくは、2-[(2-{(2R)-2-[(2-クロロ-4-ヘプチルフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸、ウンデシル 2-[(2-

—{(2R)—2—[(3, 5—ジクロロフェノキシ)メチル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート、10—フェニルデシル 2—[(2—{(2R)—2—[(3, 5—ジクロロフェノキシ)メチル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート、10—フェニルデシル 2—{[2—((5R)—2—オキソ—5—{[3—(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート、ウンデシル 2—[(2—{(2R)—2—[(ヘプチルアミノ)メチル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート、10—フェニルデシル 2—[(2—{(2R)—2—[(ヘプチルアミノ)メチル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレートまたは10—フェニルデシル 2—[(2—{(2R)—2—[(1E)—1—ノネニル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート等が挙げられる。

また、実施例に記載した化合物はすべて好ましい。

- [0057] さらに、例えば、2—[(2—{(2R)—2—[(1E, 4S)—4—(1—エチルシクロブチル)—4—ヒドロキシブター—1—エニル]—5—オキソピロジン—1—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸、2—[(2—{(2R)—2—[(3, 5—ジクロロフェノキシ)メチル]—5—オキソピロジン—1—イル}エチル)チオ]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸、2—{[2—((2R)—2—{[2—クロロ—3—(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}—5—オキソピロジン—1—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸、2—{[2—((5R)—2—オキソ—5—{[3—(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}ピロジン—1—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸またはブチル 2—[(2—{(2R)—2—[(3, 5—ジクロロフェノキシ)メチル]—5—オキソピロジン—1—イル}エチル)チオ]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート等も好ましい。

- [0058] 一方、本発明において、一般式(I—1)で示される化合物のうち、一般式(I—1a) [化20]

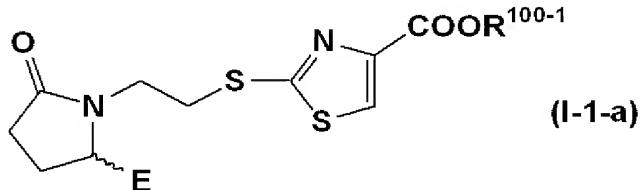


(式中、R<sup>100a</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基(ただし、(1)C1～10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC1～10アルキル基、(4)ビフェニル基、(5)C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC1～10アルキル基、および(6)C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されたビフェニル基を除く。)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は新規化合物である。

中でも、

[0059] 一般式(I-1-a)

[化21]



(式中、R<sup>100-1</sup>は置換基を有していてもよいC11～20アルキル基、置換基を有していてもよいC7～20アルケニル基または置換基を有していてもよいC7～20アルキニル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物等が好ましい。R<sup>100-1</sup>で示される「置換基を有していてもよいC11～20アルキル基」、「置換基を有していてもよいC7～20アルケニル基」、および「置換基を有していてもよいC7～20アルキニル基」の置換基とは、前記R<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基として挙げられた置換基と同じ意味を表わす。好ましくは、例えばフェニル基、水酸基が挙げられる。

[0060] 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

[化22]

.....

は紙面の向こう側(すなわち  $\alpha$  - 配置)に結合していることを表わし、

[化23]



は紙面の手前側(すなわち  $\beta$  - 配置)に結合していることを表わし、

[化24]



は  $\alpha$  - 配置、 $\beta$  - 配置またはそれらの任意の割合の混合物であることを表わし、

[化25]



は  $\alpha$  - 配置と  $\beta$  - 配置の任意の割合の混合物であることを表わす。

[0061] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

[0062] 一般式(I)で示される化合物の塩には、薬理学的に許容される塩等すべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性の低い、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、酸付加物塩[無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(酢酸塩、トリフ

ルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等]が挙げられる。

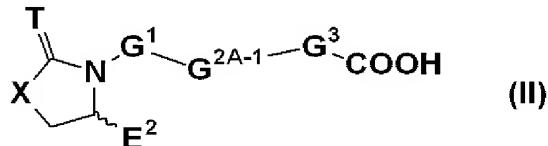
- [0063] さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、R<sup>0</sup>基(R<sup>0</sup>基は、C1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。)によって四級化されたものを表わす。
- [0064] 本発明には、一般式(I)で示される化合物のN—オキシドも含まれる。本発明化合物は任意の方法でN—オキシドにすることができる。N—オキシドとは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。N—オキシド体は、さらに上記のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となっていてよい。
- [0065] 一般式(I)で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また本発明化合物の溶媒和物には、上記一般式(I)で示される化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩、N—オキシド体の溶媒和物も含まれる。
- 本発明化合物は、公知の方法で上記の塩、N—オキシド、または溶媒和物に変換することができる。
- [0066] 一般式(I)で示される化合物は、 $\alpha$ —、 $\beta$ —あるいは $\gamma$ —シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭50—3362号、同52—31404号または同61—52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。
- [0067] [本発明化合物の製造方法]
- 本発明に用いられるEP2アゴニストは、例えば、欧州特許出願公開第860430号明細書、特開2000—128858号公報、国際公開第99／33794号パンフレット、欧

州特許出願公開第974580号明細書、国際公開第95／19964号パンフレット、国際公開第98／28264号パンフレット、国際公開第99／19300号パンフレット、欧州特許出願公開第0911321号明細書、国際公開第98／58911号パンフレット、米国特許第5,698,598号明細書、米国特許第6,376,533号明細書、国際公開第2005／061492号パンフレットまたは国際公開第2005／080367号パンフレット等に記載された方法か、それに準じた方法または本明細書の実施例に示す方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで製造することができる。

[0068] 一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えばComprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)または国際公開第03/74483号パンフレットに記載された方法か、それに準じた方法または本明細書の実施例に示す方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで製造することができる。

[0069] 一般式(I-A)で示される化合物は、一般式(II)

[化26]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示されるカルボン酸誘導体と、

[化27]



(式中、R<sup>2</sup>は前記と同じ意味を表わす。)で示されるアルコールを、下記のエステル化反応に付すことによって製造することができる。

[0070] エステル化反応は公知であり、例えば、(1)酸触媒存在下脱水縮合反応、(2)エス  
テル交換反応等が挙げられる。

### (1) 酸触媒存在下脱水縮合反应

一般式(I)で示される化合物は、例えば、一般式(II)で示されるカルボン酸誘導体を、有機溶媒(一般式(III)で示されるアルコールまたは該アルコールと他の有機溶媒との混合溶媒)中、酸(無機酸(例えば硫酸、塩酸等)、有機酸(例えばパラトルエ

ンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等)、またはルイス酸(例えば三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等)存在下、0～100°Cで反応させることにより製造することができる。

[0071] (2) エステル交換反応

一般式(I)で示される化合物は、例えば、一般式(II)で示されるカルボン酸誘導体のメチルエステル等の単純なエステルを、一般式(III)で示されるアルコール溶媒中、酸(無機酸(例えば硫酸、塩酸等)、有機酸(例えばパラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等)、またはルイス酸(例えば三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等))、塩基(例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、t-ブトキシカリウム、ナトリウムメキシド、ナトリウムエトキシド等)、またはチタンアルコキシド(例えばチタンテトライソプロポキシド等)の存在下、0～100°Cで反応させることにより製造することができる。

[0072] また、上記のエステル化反応以外にも、下記に記したエステル化反応、例えば、(3)酸ハライドを用いる方法、(4)混合酸無水物を用いる方法、(5)縮合剤を用いる方法等を用いることもできる。

[0073] これらの方針を以下に具体的に説明する。

(3)酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、酸ハライド化剤(オキザリルクロライド、チオニルクロライド等)と-20°C～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、アルコールと有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、0～40°Cの温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、酸ハライドと0～40°Cで反応させることにより行なうこともできる。

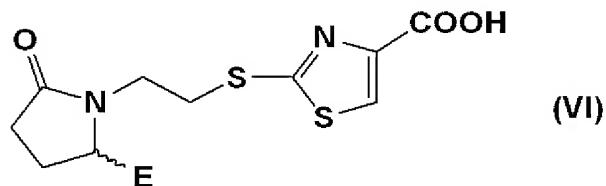
[0074] (4)混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トシリクロライド、メシリクロ

ライド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アルコールと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

[0075] (5) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

[0076] 一般式(I-1)で示される化合物は、一般式(II)で示される化合物の代わりに、一般式(VI)

[化28]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を、一般式(III)で示される化合物の代わりに、一般式(V)

[化29]

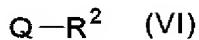


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を用いて上記エステル化反応に付し、製造することができる。

[0077] また、一般式(I-A)で示される化合物は、一般式(II)で示されるカルボン酸誘導体と、一般式(VI)

[化30]

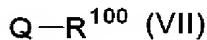


(式中、Qはハロゲン原子を表わし、R<sup>2</sup>は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を、下記のエステル化反応に付すことによつても製造することができる。

[0078] このエステル化反応は公知であり、例えば一般式(I)で示される化合物は、一般式(II)で示されるカルボン酸誘導体と一般式(IV)で示される化合物を有機溶媒(例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム等)中、塩基(例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、t-ブロキシカリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)存在下、0~100°Cで反応させることにより製造することができる。

[0079] また、一般式(I-1)で示される化合物も、一般式(IV)で示される化合物と、一般式(VII)

[化31]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を用いて、上記と同様の反応に付し製造することができる。

[0080] 以上のエステル化反応は、アルゴンや窒素など不活性ガス存在下、非存在下どちらでも行なうことができる。

上記製造方法において、一般式(II)または一般式(IV)で示される化合物は、国際公開第03/74483号明細書に記載された方法または一部改変した方法によって製造することができる。

[0081] その他の試薬として用いる化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)またはElmer J. Rauckman et. al., J. Org. Chem., vol.41, No.3, 1976, p564-565等に記載された方法等を組み合わせて用いることで容易に製造することができる。

[0082] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように

、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー(例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等)に担持させた固相担持試薬を用いててもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### [0083] [毒性]

一般式(I)で示される化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

#### [0084] [医薬品への適用]

EP2アゴニストを含有してなる吸入用医薬組成物は、気管支拡張作用および抗炎症作用を有するので、呼吸器疾患、例えば、喘息、肺傷害(例えば、急性肺傷害、慢性肺傷害等)、肺線維症、肺気腫、気管支炎(例えば、急性気管支炎、慢性気管支炎等)、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸促迫症候群気腫、囊胞性線維症または肺性高血圧症等の予防および／または治療に有効である。また、EP2アゴニストの持続型プロドラッグを含有する吸入用医薬組成物は、目的の作用、例えば気管支拡張作用が持続し、かつ血圧降下作用を軽減した安全かつ有用な呼吸器疾患予防および／または治療剤となりうる。

[0085] 一般式(I)で示される化合物を含有してなる吸入用医薬組成物は、1)該化合物の治療効果の補完および／または増強、2)該化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または3)該化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

[0086] 一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとつて

もよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明の剤を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

- [0087] 該他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド(DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の剤と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間などにより適宜選択することができる。例えば、本発明の剤1質量部に対し、他の薬剤を0.0001～100質量部用いればよい。他の薬剤は、例えば以下に示す同種群および異種群から任意の1種または2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、一般式(I)で示される化合物の治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。
- [0088] 該他の薬剤としては、例えば、4型ホスホジエステラーゼ阻害薬、ステロイド薬、 $\beta$ 作動薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグラランジン類、フォルスコリン製剤、エラスターーゼ阻害薬、メタロプロテアーゼ阻害薬、去痰薬、抗生物質または免疫抑制薬等が挙げられる。
- [0089] 4型ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、ロリプラム、シロミラスト、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト(BY-217)、シパムフィリン(BRL-61063)、アチゾラム(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。
- [0090] ステロイド薬としては、内服薬、注射薬としては、例えば、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、

メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等、吸入剤としては、例えば、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

[0091]  $\beta$  作動薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸インプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、硫酸クロルプレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソプレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リドリジン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

[0092] ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、プランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

[0093] 抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、

デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキソフィリン、シバムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

[0094] サイトカイン阻害薬としては、例えばトシリ酸スプラタスト等が挙げられる。

エラスター阻害薬としては、例えば、シベレstatt、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665等が挙げられる。

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸プロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキソール、塩酸アンブロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

[0095] 抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。吸入の抗生剤としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

免疫抑制薬としては、例えば、シクロスボリン、タクロリムス、アザチオプリン、メトレキサート、シクロホスファミド等が挙げられる。

[0096] また、一般式(I)で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0097] 本発明の吸入用医薬組成物は、一般式(I)で示される化合物に、医薬として許容される添加剤を加え、単独製剤または配合製剤として汎用されている技術を用いて製

剤化することによって製造することができる。

本発明の吸入用医薬組成物は、用量低減および副作用軽減のため、気管支、または気管、肺などの気管周辺組織で特異的に作用することが好ましい。

[0098] 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1ngから100mgの範囲で、1日1回から数回吸入(経肺または経気道)投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

[0099] 本発明の吸入用医薬組成物の剤型としては、吸入剤、例えばエアゾール剤、吸入用粉末剤、吸入用液剤(例えば、吸入用溶液、吸入用懸濁剤等)、またはカプセル状吸入剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。これらの吸入剤は適当な吸入容器を用いて適用することができ、例えば、吸入用液剤を投与する際には、噴霧器(アトマイザー、ネブライザー)等を、吸入用粉末剤を投与する際には粉末薬剤用吸入投与器等を使用することができる。

[0100] これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、一般式(I)で示される化合物を粉末または液状にして、吸入噴射剤および/または担体中に配合し、適当な吸入容器に充填することにより製造される。一般式(I)で示される化合物を粉末化する場合、常法に従って粉末化される。例えば、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム等とともに微粉末にし、均一な混合物にするか、造粒して粉末剤を調製する。また、一般式(I)で示される化合物を液状化する場合、例えば該化合物を水、生理食塩液または有機溶剤等の液状担体に溶解すればよい。噴射剤としては、従来公知の噴射剤、例えば、代替フロン、液化ガス噴射剤(例えば、フッ化炭化水素、液化石油、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル等)、圧縮ガス(例えば、可溶性ガス(例えば、炭酸ガス、亜酸化窒素ガス等)、不溶性ガス(例えば、窒素ガス等)等が用いられる。

[0101] 吸入剤には、さらに、必要に応じて添加剤を適宜配合してもよい。添加剤としては、一般に使用されている添加剤であれば何でもよく、例えば、固形賦形剤(例えば、白

糖、乳糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビット、マルトース、セルロース等)、液状賦形剤(例えば、プロピレングリコール等)、結合剤(デンプン、デキストリン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、白糖等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等)、矯味剤(例えば、クエン酸、メントール、グリチルリチンアンモニウム塩、グリシン、オレンジ粉末等)、保存剤(例えば、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等)、安定化剤(例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム等)、懸濁化剤または乳化剤(例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、レシチン、トリオレイン酸ソルビタン等)、分散剤(例えば、界面活性剤等)、溶剤(例えば、水等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、pH調節剤(例えば、塩酸、硫酸等)可溶化剤(例えば、エタノール等)、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、着色剤、緩衝化剤(リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、増粘剤(カリボキシビニルポリマー等)、吸収促進剤等が用いられる。例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤、着色剤、緩衝化剤、等張化剤、増粘剤、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。また、例えば吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤、結合剤、賦形剤、着色剤、防腐剤、吸収促進剤(胆汁酸塩、キトサン等)などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- [0102] さらに、一般式(I)で示される化合物を徐放性とするため、吸入剤においては生体内分解性重合物を含有していてもよい。生体内分解性重合物とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。また、卵黄レシチン等のリン脂質、キトサン等を用いてもよい。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸ーグリコール酸共重合体が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸およびポリL-アラニンの1

種類またはそれ以上混合も使用することができる。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグルコール酸または乳酸ーグリコール酸共重合体であり、より好ましくは、乳酸ーグリコール酸共重合体である。また、乳酸ーグリコール酸共重合体等の生体内分解性重合物を用いて薬物を封入したマイクロスフェアやナノスフェアを調製してもよい。

### 実施例

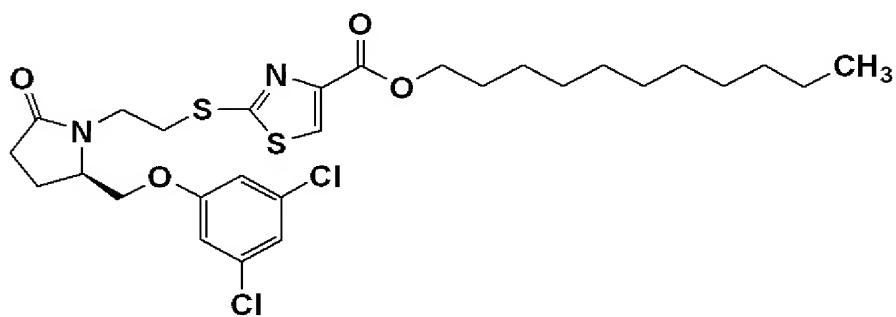
[0103] 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRデータは特に記載しない限り、<sup>1</sup>H-NMRのデータである。

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

[0104] 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name(登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製)またはACD/Nameバッチ(登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製)を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。例えば、  
[化32]



で示される化合物は、ウンデシル 2-[ (2-{(2R)-2-[ (3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレートと命名された。

[0105] 実施例で原料物質として用いたカルボン酸誘導体は国際公開第03/74483号に記載されている。例えば、2-[ (2-{(2R)-2-[ (3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボ

ン酸は国際公開第03／74483号の実施例6(32)で製造した化合物である。

[0106] 実施例1:5-[*(1Z)-1-ヘプテン-1-イル*]-2-メチルフェノール

n-ヘキシルホスホニウム プロマイド(1.07 g)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でカリウム t-ブトキシド(336 mg)を加えて30分攪拌した。反応溶液を氷冷した後、3-ヒドロキシ-4-メチルベンズアルデヒド(136 mg)を加えて、室温で1.5時間攪拌した。この反応溶液をt-ブチルメチルエーテルで希釈し、希塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製することにより、下記物性値を有する標題化合物(180 mg)を得た。

TLC:Rf 0.63 (酢酸エチル:ヘキサン=1:4)。

[0107] 実施例2:5-ヘプチル-2-メチルフェノール

実施例1で製造した化合物(180 mg)のエタノール(5 mL)溶液に白金炭素(10 mg)を加え、水素雰囲気下、60°Cで7時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却した後、セライト(商品名)に通してろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(181 mg)を得た。

TLC:Rf 0.62 (酢酸エチル:ヘキサン=1:4)。

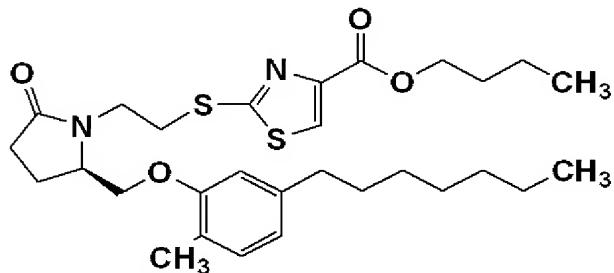
[0108] 実施例3:*ブチル 2-[2-((2*R*)-2-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}-5-オキソ-1-ピロリジニル)エチル]チオ*-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート

*ブチル 2-[2-((2*R*)-2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-1-ピロリジニル)エチル]チオ*-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート(100 mg;国際公開第03／74483号の参考例19に記載された化合物)とトリエチルアミン(0.070 mL)の無水テトラヒドロフラン(3 mL)溶液を、アルゴン雰囲気下、氷浴中で冷却し、メタンスルホニルクロライド(0.026 mL)を加えて30分攪拌した。懸濁液をt-ブチルメチルエーテルで希釈し、希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、下記物性値を有する標題化合物(122 mg)を得た。

TLC:Rf 0.45 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1)。

[0109] 実施例4: ブチル 2-{[2-((2R))-2-[(5-ヘプチル-2-メチルフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)チオ]-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート

[化33]

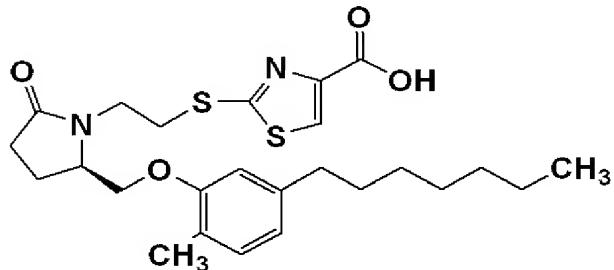


実施例2で製造した化合物(31 mg)と実施例3で製造した化合物(43 mg)の無水ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に、炭酸セシウム(65 mg)を加え、アルゴン雰囲気下、60°Cで一晩攪拌した。反応溶液をt-ブチルメチルエーテルで希釈し、希塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4→1:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(34 mg)を得た。

TLC: Rf 0.81 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1)。

[0110] 実施例5: 2-[(2-((2R))-2-[(5-ヘプチル-2-メチルフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル)エチル]スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

[化34]



実施例4で製造した化合物(34 mg)のメタノール(1 mL)–テトラヒドロフラン(2mL)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)を室温で加え、2時間攪拌した。反応溶液を1N塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩

水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物(28 mg)を得た。

TLC:Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.78 – 0.95 (m, 3 H), 1.19 – 1.40 (m, 8 H), 1.47 – 1.67 (m, 2 H), 1.89 – 2.05 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.17 – 2.38 (m,  $J=20.22, 8.14$  Hz, 1 H), 2.37 – 2.72 (m, 4 H), 3.15 – 3.33 (m, 1 H), 3.42 – 3.61 (m,  $J=13.17, 5.12$  Hz, 1 H), 3.75 – 3.87 (m, 1 H), 3.87 – 4.05 (m, 2 H), 4.05 – 4.22 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.72 (d,  $J=7.50$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J=7.50$  Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H)。

[0111] 実施例5(1)～(5)

実施例2で製造した化合物の代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例4→実施例5と同様の操作に付し、以下の本発明化合物を得た。

- [0112] 実施例5(1):2-[ $(2-\{(2R)-2-[4-\text{ヘプチル}-2,6-\text{ジメチルフェノキシ})\text{メチル}\}-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}$ エチル)スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC:Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.81 – 0.95 (m, 3 H), 1.17 – 1.39 (m, 8 H), 1.43 – 1.65 (m, 1 H), 1.83 – 2.07 (m, 2 H), 2.13 – 2.31 (m, 7 H), 2.31 – 2.68 (m, 4 H), 3.37 – 3.56 (m, 2 H), 3.59 – 3.80 (m, 2 H), 3.82 – 3.97 (m, 1 H), 4.01 – 4.30 (m, 2 H), 6.81 (s, 2 H), 8.08 (s, 1 H)。

- [0113] 実施例5(2):2-[ $(2-\{(2R)-2-[4-\text{クロロ}-2-\text{ヘプチルフェノキシ})\text{メチル}\}-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}$ エチル)スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC:Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.79 – 0.95 (m, 3 H), 1.14 – 1.39 (m, 8 H), 1.42 – 1.63 (m, 2 H), 1.87 – 2.05 (m, 1 H), 2.17 – 2.35 (m, 1 H), 2.36 – 2.69 (m, 4 H), 3.13 – 3.33 (m, 1 H), 3.38 – 3.56 (m, 1 H), 3.62 – 3.82 (m, 1 H), 3.83 – 4.03 (m, 2 H), 4.03 – 4.22 (m, 2 H), 6.66 – 6.81 (m, 1 H), 7.03 – 7.17 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H)。

- [0114] 実施例5(3):2-[ $(2-\{(2R)-2-[3-\text{クロロ}-4-\text{ヘプチルフェノキシ})\text{メチル}\}$

—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸

TLC:Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.82 – 0.96 (m, 3 H), 1.18 – 1.41 (m, 8 H), 1.45 – 1.67 (m, 2 H), 1.84 – 2.02 (m, 1 H), 2.14 – 2.32 (m, 1 H), 2.34 – 2.50 (m, 1 H), 2.50 – 2.73 (m, 3 H), 3.15 – 3.35 (m, 1 H), 3.42 – 3.58 (m, 1 H), 3.76 (dd,  $J=10.34, 5.03$  Hz, 1 H), 3.82 – 4.01 (m, 2 H), 4.00 – 4.19 (m, 2 H), 6.71 (dd,  $J=8.51, 2.65$  Hz, 1 H), 6.88 (d,  $J=2.74$  Hz, 1 H), 7.11 (d,  $J=8.42$  Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H)。

- [0115] 実施例5(4):2—[(2—{(2R)—2—[(2—クロロ—4—ヘプチルフェノキシ)メチル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸

TLC:Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.80 – 0.94 (m, 3 H), 1.18 – 1.39 (m, 8 H), 1.44 – 1.66 (m, 2 H), 1.78 – 1.97 (m, 1 H), 2.17 – 2.35 (m, 1 H), 2.39 – 2.57 (m, 3 H), 2.56 – 2.73 (m, 1 H), 3.20 – 3.38 (m, 1 H), 3.48 – 3.65 (m, 1 H), 3.76 – 3.92 (m, 1 H), 3.92 – 4.08 (m, 2 H), 4.08 – 4.24 (m, 2 H), 6.80 (d,  $J=8.42$  Hz, 1 H), 6.95 – 7.07 (m, 1 H), 7.17 – 7.24 (m, 1 H), 8.03 – 8.10 (m, 1 H)。

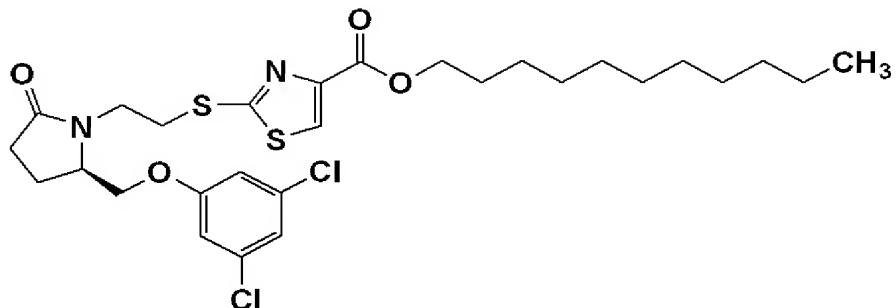
- [0116] 実施例5(5):2—[(2—{(2R)—2—[(4—ヘプチル—3, 5—ジメチルフェノキシ)メチル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸

TLC:Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.82 – 0.96 (m, 3 H), 1.18 – 1.50 (m, 10 H), 1.83 – 2.01 (m, 1 H), 2.11 – 2.24 (m, 1 H), 2.28 (s, 6 H), 2.31 – 2.66 (m, 4 H), 3.17 – 3.34 (m, 1 H), 3.42 – 3.57 (m, 1 H), 3.67 – 3.83 (m, 1 H), 3.82 – 3.98 (m, 2 H), 3.98 – 4.17 (m, 2 H), 6.52 (s, 2 H), 8.06 (s, 1 H)。

- [0117] 実施例6:ウンデシル 2—[(2—{(2R)—2—[(3, 5—ジクロロフェノキシ)メチル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート

[化35]



2-[(2-{(2R)-2-[(3,5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル)チオ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(102 mg;国際公開第03/74483号の実施例6(32)に記載された化合物)と1-ブロモウンデカン(106 mg)の無水ジメチルホルムアミド溶液(5 mL)に、炭酸セシウム(147 mg, 0.45 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、60°Cで3時間攪拌した。反応溶液をt-ブチルメチルエーテルで希釈し、希塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4→1:1)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(131 mg)を得た。

TLC:Rf 0.46 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.83 – 0.93 (m, 3 H), 1.16 – 1.47 (m, 16 H), 1.68 – 1.82 (m, 2 H), 1.98 – 2.13 (m, 1 H), 2.15 – 2.31 (m, 1 H), 2.32 – 2.47 (m, 1 H), 2.49 – 2.65 (m, 1 H), 3.20 – 3.34 (m, 1 H), 3.40 – 3.54 (m, 1 H), 3.54 – 3.68 (m, 1 H), 3.76 – 3.92 (m, 1 H), 4.00 (dd,  $J=10.43, 3.29$  Hz, 1 H), 4.07 – 4.18 (m, 1 H), 4.25 – 4.40 (m, 2 H), 4.68 (dd,  $J=10.34, 3.02$  Hz, 1 H), 6.84 – 6.89 (m, 2 H), 6.91 – 6.95 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H)。

#### [0118] 実施例6(1)~(3)

2-[(2-{(2R)-2-[(3,5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル)チオ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、1-ブロモウンデカンの代わりに相当する臭化物またはヨウ化物を用いて、実施例6と同様の操作に付し、以下の本発明化合物を得た。

#### [0119] 実施例6(1):10-フェニルデシル 2-[(2-{(2R)-2-[(3,5-ジクロロフェノ

キシ)メチル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート

TLC:Rf 0.41 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.21 – 1.46 (m, 12 H), 1.53 – 1.68 (m, 2 H), 1.68 – 1.81 (m, 2 H), 1.97 – 2.13 (m, 1 H), 2.13 – 2.30 (m, 1 H), 2.30 – 2.46 (m, 1 H), 2.50 – 2.66 (m, 3 H), 3.19 – 3.35 (m, 1 H), 3.40 – 3.53 (m, 1 H), 3.54 – 3.68 (m, 1 H), 3.77 – 3.91 (m, 1 H), 4.00 (dd,  $J=10.34$ , 3.20 Hz, 1 H), 4.06 – 4.18 (m, 1 H), 4.26 – 4.40 (m, 2 H), 4.68 (dd,  $J=10.25$ , 2.93 Hz, 1 H), 6.87 (d,  $J=1.65$  Hz, 2 H), 6.92 (t,  $J=1.83$  Hz, 1 H), 7.13 – 7.21 (m, 3 H), 7.23 – 7.31 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H)。

[0120] 実施例6(2):10—フェニルデシル 2—{[2—((5R)—2—オキソ—5—{[3—(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}—1—ピロリジニル)エチル]スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート

TLC:Rf 0.47 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.20 – 1.46 (m, 12 H), 1.50 – 1.66 (m, 2 H), 1.66 – 1.84 (m, 2 H), 1.97 – 2.15 (m, 1 H), 2.15 – 2.31 (m, 1 H), 2.30 – 2.47 (m, 1 H), 2.48 – 2.68 (m, 3 H), 3.23 – 3.40 (m, 1 H), 3.41 – 3.68 (m, 2 H), 3.80 – 3.95 (m, 1 H), 4.02 (dd,  $J=10.25$ , 3.48 Hz, 1 H), 4.08 – 4.21 (m, 1 H), 4.30 (t,  $J=6.77$  Hz, 2 H), 4.56 (dd,  $J=10.43$ , 3.11 Hz, 1 H), 6.73 – 6.90 (m, 3 H), 7.10 – 7.34 (m, 6 H), 7.96 (s, 1 H)。

[0121] 実施例6(3):10—フェニルデシル 2—[(2—{(2R)—2—[(1E, 4S)—4—(1—エチルシクロブチル)—4—ヒドロキシ—1—ブテン—1—イル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート

TLC:Rf 0.32 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.90 (t,  $J=7.50$  Hz, 3 H), 1.24 – 1.47 (m, 11 H), 1.54 – 2.04 (m, 17 H), 2.13 – 2.48 (m, 4 H), 2.56 – 2.63 (m, 2 H), 3.35 – 3.56 (m, 4 H), 3.72 – 3.89 (m, 1 H), 4.14 – 4.24 (m, 1 H), 4.31 (t,  $J=6.90$  Hz, 1 H), 5.39 (dd,  $J=15.40$ , 8.90 Hz, 1 H), 5.82 (dt,  $J=15.40$ , 7.00 Hz, 1 H), 7.13 – 7.21 (m, 3 H), 7.23 – 7.31 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H)。

[0122] 実施例7:2—{(2—{(2R)—2—({[tert—ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)

—5—オキソ—1—ピロリジニル]エチル}チオ)—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸

2—(2—((2R)—2—(t—ブチルジメチルシリルオキシメチル)—5—オキソピロリジン—1—イル)エチルチオ)—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸 エチルエステル(240 mg;国際公開第03／74483号の参考例17に記載された化合物)のテトラヒドロフラン(4 mL)—メタノール(2 mL)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を室温で加え、1時間攪拌した。反応溶液に希塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、下記物性値を有する標題化合物(240 mg)を得た。

TLC:Rf 0.10 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

- [0123] 実施例8:10—フェニルデシル 2—({2—[(2R)—2—({[tert—ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)—5—オキソ—1—ピロリジニル]エチル}チオ)—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート

実施例7で製造した化合物(240 mg)と10—ヨードデシルベンゼン(261 mg)の無水ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に、炭酸セシウム(315 mg)を加え、アルゴン雰囲気下、50°Cで一晩攪拌した。反応溶液をtert—ブキシメチルで希釈し、希塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、下記物性値を有する標題化合物(430 mg)を得た。

TLC:Rf 0.87 (酢酸エチル)。

- [0124] 実施例9:10—フェニルデシル 2—({2—[(2R)—2—(ヒドロキシメチル)—5—オキソ—1—ピロリジニル]エチル}チオ)—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート

実施例8で製造した化合物(430 mg)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液に、テトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液(1.0 M, 1.1 mL)を室温で加えて、1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1→1:0)で精製することにより、下記物性値を有する標題化合物(195 mg)を得た。

TLC:Rf 0.28 (酢酸エチル)。

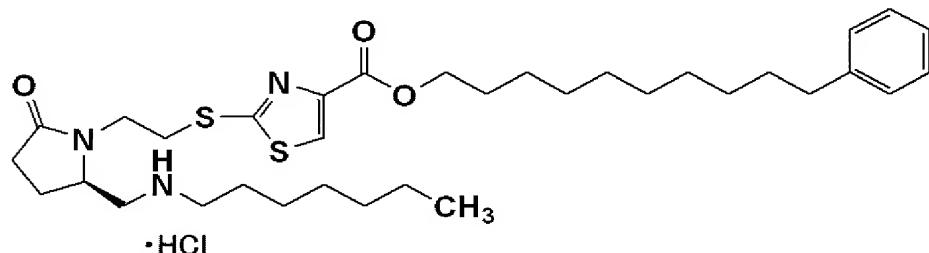
[0125] 実施例10:10-フェニルデシル 2-((2-[(2R)-2-ホルミル-5-オキソ-1-ピロリジニル]エチル)チオ)-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート

実施例9で製造した化合物(195 mg)とジイソプロピルエチルアミン(0.39 mL)の酢酸エチル(2 mL)ジメチルスルホキシド(1 mL)溶液を、アルゴン雰囲気下0°Cに冷却し、三酸化硫黄ピリジン錯体(180 mg)を加えて1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、下記物性値を有する標題化合物(200 mg)を得た。

TLC:Rf 0.50 (酢酸エチル:メタノール=19:1)。

[0126] 実施例11:10-フェニルデシル 2-[(2-((2R)-2-[(ヘプチルアミノ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル]エチル)スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート・塩酸塩

[化36]



実施例10で製造した化合物(200 mg)のジクロロメタン(4 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でヘプチルアミン(0.11 mL)を加えて1時間攪拌した。反応溶液に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(159 mg)を加えて、2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。反応混合物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1→30:1)で精製した。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素-酢酸エチル溶液(0.1 mL)を加え、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物(195 mg)を得た。

TLC:Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.85 – 0.97 (m, 3 H), 1.23 – 1.50 (m, 20 H), 1.59 (s, 2 H), 1.67

– 1.84 (m, 4 H), 1.98 (d, J=16.28 Hz, 1 H), 2.23 – 2.51 (m, 3 H), 2.53 – 2.63 (m, 2 H), 3.03 – 3.23 (m, J=7.68 Hz, 4 H), 3.44 – 3.58 (m, J=9.70 Hz, 2 H), 3.60 – 3.71 (m, 1 H), 3.76 – 3.91 (m, J=7.87 Hz, 1 H), 4.10 – 4.22 (m, 1 H), 4.32 (t, J=6.68 Hz, 2 H), 7.01 – 7.42 (m, 5 H), 8.29 (s, 1 H)。

- [0127] 実施例11(1) : ウンデシル 2–[(2–{(2R)–2–[(ヘプチルアミノ)メチル]–5–オキソ–1–ピロリジニル}エチル)スルファニル]–1, 3–チアゾール–4–カルボキシレート 塩酸塩

10–ヨードデシルベンゼンの代わりに1–ブロモウンデカンを用いて、実施例8→実施例9→実施例10→実施例11と同様の操作に付し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.82 – 0.99 (m, 6 H), 1.22 – 1.50 (m, 24 H), 1.68 – 1.85 (m, 4 H), 1.87 – 2.05 (m, 1 H), 2.22 – 2.54 (m, 3 H), 3.02 – 3.28 (m, 4 H), 3.43 – 3.61 (m, 2 H), 3.67 (dd, J=12.81, 2.93 Hz, 1 H), 3.76 – 3.95 (m, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 4.28 – 4.39 (m, 2 H), 8.16 – 8.42 (m, 1 H)。

- [0128] 実施例12(1)~(3)

2–[(2–{(2R)–2–[(3, 5–ジクロロフェノキシ)メチル]–5–オキソピロリジン–1–イル}エチル)チオ]–1, 3–チアゾール–4–カルボン酸またはその代わりに2–[(2–{(2R)–2–[(1E)–1–ノネニル]–5–オキソ–1–ピロリジニル}エチル)スルファニル]–1, 3–チアゾール–4–カルボン酸を用いて、1–ブロモウンデカンの代わりに相当する臭化物またはヨウ化物を用いて、実施例6と同様の操作に付し、以下の本発明化合物を得た。

- [0129] 実施例12(1) : 10–フェニルデシル 2–[(2–{(2R)–2–[(1E)–1–ノネニル]–5–オキソ–1–ピロリジニル}エチル)スルファニル]–1, 3–チアゾール–4–カルボキシレート

TLC:Rf 0.49 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.88 (t, J=6.60 Hz, 3 H) 1.16 – 1.46 (m, 21 H) 1.54 – 1.82 (m, 6 H) 1.93 – 2.03 (m, 2 H) 2.12 – 2.46 (m, 3 H) 2.60 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 3.24 – 3.36 (

m, 1 H) 3.37 – 3.52 (m, 2 H) 3.78 – 3.88 (m, 1 H) 4.09 – 4.19 (m, 1 H) 4.32 (t, J=6.90 Hz, 2 H) 5.16 – 5.27 (ddt, J=15.20, 9.00, 1.50 Hz, 1 H) 5.66 (dt, J=15.20, 6.80 Hz, 1 H) 7.13 – 7.21 (m, 3 H) 7.23 – 7.31 (m, 2 H) 8.00 (s, 1 H)。

[0130] 実施例12(2):2-(デカノイルオキシ)エチル 2-[ (2-{(2R)-2-[ (3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

TLC:Rf 0.20 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.82 – 0.92 (m, 3 H) 1.17 – 1.37 (m, 12 H) 1.54 – 1.68 (m, 2 H) 1.99 – 2.14 (m, 1 H) 2.15 – 2.28 (m, 1 H) 2.32 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 2.36 – 2.47 (m, 1 H) 2.50 – 2.66 (m, 1 H) 3.19 – 3.32 (m, 1 H) 3.40 – 3.54 (m, 1 H) 3.54 – 3.68 (m, 1 H) 3.77 – 3.90 (m, 1 H) 4.00 (dd, J=10.34, 3.20 Hz, 1 H) 4.06 – 4.16 (m, 1 H) 4.33 – 4.48 (m, 2 H) 4.52 (q, J=4.45 Hz, 2 H) 4.68 (dd, J=10.25, 2.93 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=1.83 Hz, 2 H) 6.92 (t, J=1.83 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H)。

[0131] 実施例12(3):10-ヒドロキシデシル 2-[ (2-{(2R)-2-[ (3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

TLC:Rf 0.32 (酢酸エチル);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.22 – 1.46 (m, 16 H) 1.69 – 1.83 (m, 2 H) 1.94 – 2.15 (m, 1 H) 2.15 – 2.47 (m, 2 H) 2.48 – 2.68 (m, 1 H) 3.19 – 3.35 (m, 1 H) 3.35 – 3.55 (m, 1 H) 3.64 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 3.77 – 3.94 (m, 1 H) 4.01 (dd, J=10.43, 3.11 Hz, 1 H) 4.08 – 4.20 (m, 1 H) 4.27 – 4.40 (m, 2 H) 4.68 (dd, J=10.25, 3.11 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=1.83 Hz, 2 H) 6.93 (t, J=1.74 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H)。

[0132] [生物学的実施例]

(1)ヒスタミン惹起モルモット気道収縮反応に対する静脈内または吸入投与での抑制作用と降圧作用

ペントバルビタールナトリウム(75 mg/kg、i.p.)で麻酔したモルモットにガラミン(10 mg/kg、i.v.)を処置し、人工呼吸管理下で実験を行った。気道収縮惹起物質としてヒスタミン( $10 \mu \text{g}/\text{kg}$ 、i.v.)を使用し、気道収縮反応は、Konzett & Roessler法(Konzett

H、Roessler R. Versuchsanordnung zu untersuchungen an der Bronchial-muskulatur. Arch Exp Pathol Pharmacol 1940;195:71-74)により測定した。また、同時に血圧も測定した。被験物質は静脈内または吸入投与(超音波ネブライザーを用いて被験物質または生理食塩液を霧化し、人工呼吸器にて気管内に直接5分間吸入)とした。気道収縮抑制率(%)は、被験物質投与前または生理食塩液投与群のヒスタミン惹起気道収縮を0%抑制として算出した。血圧降下量(mmHg)は拡張期血圧の降下量で示した。結果を図1に示す。本発明の吸入用医薬組成物である2-[2-{(2R)-2-[(1E, 4S)-4-(1-エチルシクロプロピル)-4-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(国際公開第03/74483号の実施例2に記載された化合物;以下、化合物Aと略す。)、2-[2-{(2R)-2-[(3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル]チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(国際公開第03/74483号の実施例6(32)に記載された化合物;以下、化合物Bと略す。)2-{[2-((2R)-2-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(国際公開第03/74483号の実施例6(66)に記載された化合物;以下、化合物Cと略す。)、2-{[2-((5R)-2-オキソ-5-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}ピロリジン-1-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(国際公開第03/74483号の実施例6(74)に記載された化合物;以下、化合物Dと略す。)は、吸入投与することにより静脈内投与と比較して気道収縮抑制作用と降圧作用との乖離幅が拡大した。これより、本発明の吸入用医薬組成物は気道収縮抑制作用を有し、かつ血圧降下作用が小さいことが示された。

[0133] (2)メタコリン惹起モルモット気道収縮反応に対する本発明化合物の気管内投与での作用

GOI(笑氣:酸素=3:1、3%インフルラン)で麻酔したモルモットに被験物質を気管内投与用ゾンデを用いて気管内投与した。一定時間後、モルモットをペントバルビタールナトリウム(50 mg/kg, i.p.)で麻酔し、ガラミン(10 mg/kg, i.v.)を処置して人工呼吸管理下で気道収縮反応を測定した。気道収縮惹起物質としてメタコリン(10 μg/kg, i.

v.)を使用し、気道収縮反応はKonzett & Roessler法により測定した。モルモットの気管に挿入したカニューレの上部に取り付けた三方活栓を閉塞して得られる気道反応を100%として、気道収縮率(% of maximum)を算出した。結果を図2～5に示す。カルボキシル基を有するEP2アゴニストである化合物Bは気管支拡張作用を有するが、投与後3時間程度で作用効果がなくなった。一方、化合物Bのブチルエステル体であるブチル 2-[(2-{(2R)-2-[(3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(国際公開第03/74483号の実施例5(32)に記載された化合物;以下、化合物Eと略す。)は、化合物Bより作用持続時間が延長した。また、さらに長鎖のエステルであるウンデシル 2-[(2-{(2R)-2-[(3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(実施例6記載の化合物;以下、化合物Fと略す。)または10-フェニルデシル 2-[(2-{(2R)-2-[(3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(実施例6(1)記載の化合物;以下、化合物Gと略す。)は、化合物Fと比較してさらに作用が持続した。これより、脂溶性の高い吸入用医薬組成物の方が、作用時間が持続することが示された。

- [0134] (3) EP2アゴニスト持続型プロドラッグの気管支拡張作用および降圧作用  
ペントバルビタールナトリウム(50 mg/kg, i.p.)で麻酔したモルモットにガラミン(10 mg/kg, i.v.)を処置し、人工呼吸管理下で実験を行った。気道収縮惹起物質としてメタコリン(10 μg/kg, i.v.)を使用し、気道収縮反応はKonzett & Roessler法により測定した。化合物Bは当モル量の水酸化ナトリウムにて溶解した後、生理食塩液で希釈した。化合物Fは、2%エタノール/10%Tween80/生理食塩液に懸濁し、被験物質を調製した。被験物質は気管内投与用ゾンデを用いて気管内投与した。被験物質投与後、血圧を12.5分間、気道収縮反応を3時間それぞれ測定した。気道収縮率(%)は、モルモットの気管に挿入したカニューレの上部に取り付けた三方活栓を閉塞して得られる気道反応を100%収縮として算出した。血圧降下量(mmHg)は被験物質投与前の血圧を基準に示した。結果を図6～9に示す。化合物Bのウンデシルエス

テル体である化合物Fは、化合物Bと比較して、血圧を変化させず、気管支拡張作用も持続した。これより、持続型プロドラッグは、主作用である気管支拡張作用が長時間持続し、さらに血圧降下作用を軽減できることが示された。

[0135] [製剤例]

本発明に用いられる代表的な製剤例を以下に示す。

製剤例1:

以下の各成分を混合して吸入用溶液を得た。

- ・化合物F(ウンデシル 2-[2-{(2R)-2-[3,5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル)スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート)(40mg)
- ・精製水(1000mL)

[0136] 製剤例2:

化合物F 5.6gおよびマルトース 400gを蒸留水に溶解した後、リン酸水素2ナトリウム12水和物 20gを加え、蒸留水にて全量を4000mLとした。常法により凍結乾燥し、粉碎して、吸入用粉末剤を得た。

産業上の利用可能性

[0137] EP2アゴニストの持続型プロドラッグを含有してなる吸入用医薬組成物は、局所で持続的な気管支拡張作用および抗炎症作用を発揮する。したがって、EP2アゴニストの持続型プロドラッグを含有してなる吸入用医薬組成物は降圧等の全身作用を回避した安全な呼吸器疾患(例えば、喘息、肺傷害(例えば、急性肺傷害、慢性肺傷害等)、肺線維症、肺気腫、気管支炎(例えば、急性気管支炎、慢性気管支炎等)、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸促迫症候群気腫、囊胞性線維症または肺性高血圧症等)の予防および/または治療剤として大変有用である。

図面の簡単な説明

[0138] [図1]本発明医薬組成物の静脈内または吸入投与における気道収縮抑制作用および血圧降下作用を示す。

[図2]化合物Bの気道収縮抑制作用および作用持続時間を示す。

[図3]化合物Eの気道収縮抑制作用および作用持続時間を示す。

[図4]化合物Fの気道収縮抑制作用および作用持続時間を示す。

[図5]化合物Gの気道収縮抑制作用および作用持続時間を示す。

[図6]化合物Bによる血圧変化を示す。

[図7]化合物Bの気道収縮抑制作用および作用持続時間を示す。

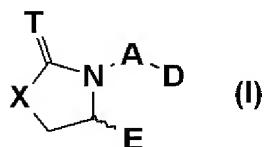
[図8]化合物Fによる血圧変化を示す。

[図9]化合物Fの気道収縮抑制作用および作用持続時間を示す。

## 請求の範囲

- [1] EP2アゴニストを含有してなる吸入用医薬組成物。
- [2] EP2アゴニストが持続型プロドラッグである請求項1記載の医薬組成物。
- [3] さらに、血圧降下作用が軽減されたプロドラッグである請求項2記載の医薬組成物。  
。
- [4] プロドラッグが長鎖脂肪族アルコールのエステルまたは長鎖脂肪族アミンのアミドである請求項2記載の医薬組成物。
- [5] EP2アゴニストが一般式(I)

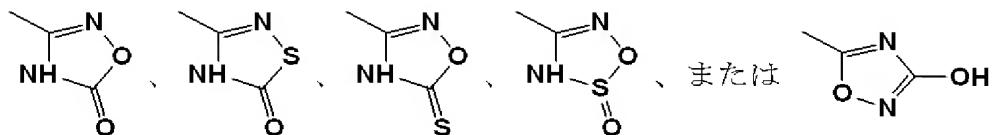
[化1]



(式中、Tは、(1)酸素原子、または(2)硫黄原子を表わし、Xは、(1) $-\text{CH}_2-$ 基、(2) $-\text{O}-$ 基、または(3) $-\text{S}-$ 基を表わし、Aは $\text{A}^1$ または $\text{A}^2$ を表わし、 $\text{A}^1$ は、(1)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アルキレン基、(2)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アルケニレン基、または(3)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アルキニレン基を表わし、 $\text{A}^2$ は $-\text{G}^1-\text{G}^2-\text{G}^3-$ 基を表わし、 $\text{G}^1$ は、(1)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1～4アルキレン基、(2)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルケニレン基、または(3)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルキニレン基を表わし、 $\text{G}^2$ は、(1) $-\text{Y}-$ 基、(2)一環1 $-$ 基、(3) $-\text{Y}-$ 環1 $-$ 基、(4)一環1 $-\text{Y}-$ 基、または(5) $-\text{Y}-\text{C}1\sim4\text{アルキレン}-\text{環1}-$ 基を表わし、Yは、(1) $-\text{S}-$ 基、(2) $-\text{SO}-$ 基、(3) $-\text{SO}_2-$ 基、(4) $-\text{O}-$ 基、または(5) $-\text{NR}^1-$ 基を表わし、 $\text{R}^1$ は、(1)水素原子、(2)C1～10アルキル基、または(3)C2～10アシル基を表わし、 $\text{G}^3$ は、(1)結合手、(2)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1～4アルキレン基、(3)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルケニレン基、または(4)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直

鎖のC2～4アルキニレン基を表わし、Dは、(1)－COOH基、(2)－COOR<sup>2</sup>基、(3)テトラゾール－5－イル基、(4)－CONR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>基、(5)－CH<sub>2</sub>OH基、(6)－CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>基、(7)水酸基、(8)－OR<sup>5</sup>基、(9)ホルミル基、(10)－CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基、(11)－CONR<sup>8</sup>OR<sup>9</sup>基、(12)－CO－(NH－アミノ酸残基－CO)<sub>m</sub>－OH基、(13)－O－(CO－アミノ酸残基－NH)<sub>m</sub>－H基、(14)－OCO－R<sup>10</sup>基、(15)－COO－Z<sup>1</sup>－Z<sup>2</sup>－Z<sup>3</sup>基、または(16)

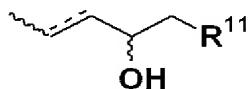
[化2]



を表わし、R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、R<sup>3</sup>は、(1)水素原子、または(2)置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、R<sup>5</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、R<sup>10</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、mは1または2を表わし、Z<sup>1</sup>は、(1)C1～15アルキレン基、(2)C2～15アルケニレン基、または(3)C2～15アルキニレン基を表わし、Z<sup>2</sup>は、(1)－CO－基、(2)－OCO－基、(3)－COO－基、(4)－CONR<sup>Z1</sup>－基、(5)－NR<sup>Z2</sup>CO－基、(6)－O－基、(7)－S－基、(8)－SO<sub>2</sub>－基、(9)－SO<sub>2</sub>－NR<sup>Z2</sup>－基、(10)－NR<sup>Z2</sup>SO<sub>2</sub>－基、(11)－NR<sup>Z3</sup>－基、(12)－NR<sup>Z4</sup>CONR<sup>Z5</sup>－基、(13)－NR<sup>Z6</sup>COO－基、(14)－OCONR<sup>Z7</sup>－基、または(15)－OCOO－基を表わし、Z<sup>3</sup>は、(1)水素原子、(2)C1～15アルキル基、(3)C2～15アルケニル基、(4)C2～15アルキニル基、(5)環Z基、または(6)C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、C1～10アルキル－NR<sup>Z8</sup>－基、または環Z基で置換されたC1～10アルキル基を表わし、環Zは、(1)環状炭化水素、または(2)複素環を表わし、R<sup>Z1</sup>、R<sup>Z2</sup>、R<sup>Z3</sup>、R<sup>Z4</sup>、R<sup>Z5</sup>、R<sup>Z6</sup>、R<sup>Z7</sup>、およびR<sup>Z8</sup>は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～15アルキル基を表わし、R<sup>Z1</sup>とZ<sup>3</sup>基は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5

～7員含窒素複素環を表わしてもよく、上記複素環はさらに酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含んでもよく、環Z、およびR<sup>Z1</sup>とZ<sup>3</sup>が結合している窒素原子と一緒にになって表わされる5～7員含窒素複素環は、下記(1)～(4)から選択される、1～3個の基で置換されてもよく；(1)C1～15アルキル基、(2)C2～15アルケニル基、(3)C2～15アルキニル基、(4)C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、またはC1～10アルキル-NR<sup>Z9</sup>-基で置換されたC1～10アルキル基；R<sup>Z9</sup>は水素原子、またはC1～10アルキル基を表わし、Eは、E<sup>1</sup>またはE<sup>2</sup>を表わし、E<sup>1</sup>は

[化3]



を表わし、R<sup>11</sup>は、(1)C1～10アルキル基、(2)C1～10アルキルチオ基、(3)C3～8シクロアルキル基で置換されたC1～10アルキル基、(4)環2基で置換されたC1～10アルキル基、または(5)-W<sup>1</sup>-W<sup>2</sup>-環2で置換されたC1～10アルキル基を表わし、W<sup>1</sup>は、(1)-O-基、(2)-S-基、(3)-SO-基、(4)-SO<sub>2</sub>-基、(5)-N-R<sup>11-1</sup>-基、(6)カルボニル基、(7)-NR<sup>11-1</sup>SO<sub>2</sub>-基、(8)カルボニルアミノ基、または(9)アミノカルボニル基を表わし、R<sup>11-1</sup>は、(1)水素原子、(2)C1～10アルキル基、または(3)C2～10アシリル基を表わし、W<sup>2</sup>は、(1)結合手、または(2)C1～4アルキル基、ハロゲン原子、または水酸基で置換されていてもよいC1～8アルキル基を表わし、E<sup>2</sup>は、(1)-U<sup>1</sup>-U<sup>2</sup>-U<sup>3</sup>基、または(2)環4基を表わし、U<sup>1</sup>は、(1)C1～4アルキレン基、(2)C2～4アルケニレン基、(3)C2～4アルキニレン基、(4)-環3-基、(5)C1～4アルキレン基-環3-基、(6)C2～4アルケニレン基-環3-基、または(7)C2～4アルキニレン基-環3-基を表わし、U<sup>2</sup>は、(1)結合手、(2)-CH<sub>2</sub>-基、(3)-CHOH-基、(4)-O-基、(5)-S-基、(6)-SO-基、(7)-SO<sub>2</sub>-基、(8)-NR<sup>12</sup>-基、(9)カルボニル基、(10)-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>-基、(11)カルボニルアミノ基、または(12)アミノカルボニル基を表わし、R<sup>12</sup>は、(1)水素原子、(2)C1～10アルキル基、または(3)C2～10アシリル基を表わし、U<sup>3</sup>は、(1)C1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、お

およびNR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、(2)C1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、および-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC2～8アルケニル基、(3)C1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、および-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC2～8アルキニル基、(4)環4基で置換されたC1～8アルキル基、または(5)環4基を表わし、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C1～10アルキル基を表わし、環1、環2、環3、および環4は、それぞれ独立して、1～5個のRで置換されていてもよく、Rは、(1)C1～10アルキル基、(2)C2～10アルケニル基、(3)C2～10アルキニル基、(4)C1～10アルコキシ基、(5)C1～10アルキルチオ基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)ニトロ基、(9)-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>基、(10)C1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、(11)1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルキル基、(12)1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、(13)-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>基で置換されたC1～10アルキル基、(14)環5基、(15)-O—環5基、(16)環5基で置換されたC1～10アルキル基、(17)環5基で置換されたC2～10アルケニル基、(18)環5基で置換されたC2～10アルキニル基、(19)環5基で置換されたC1～10アルコキシ基、(20)-O—環5基で置換されたC1～10アルキル基、(21)-COOR<sup>17</sup>基、(22)1～4個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基、(23)ホルミル基、(24)ヒドロキシ基で置換されたC1～10アルキル基、または(25)C2～10アシリル基を表わし、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、およびR<sup>17</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C1～10アルキル基を表わし、環5は、下記(1)～(9)から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；(1)C1～10アルキル基、(2)C2～10アルケニル基、(3)C2～10アルキニル基、(4)C1～10アルコキシ基、(5)C1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルキル基、(9)1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基；環1、環2、環3、環4、および環5は、各々独立して(1)環状炭化水素、または(2)複

素環を表わし、

[化4]

---

は一重結合または二重結合を表わし、

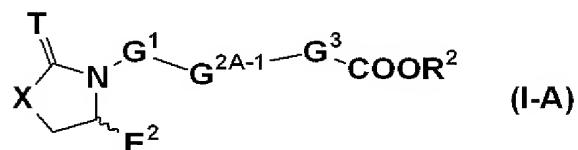
[化5]

~~~

は α ー配置、 β ー配置またはそれらの混合物であることを表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物である請求項1記載の医薬組成物。

[6] 一般式(I)で示される化合物が、一般式(I-A)

[化6]

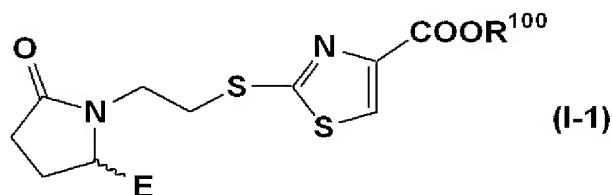


(式中、 G^{2A-1} は $-Y^a$ ー環1ー基を表わし、 Y^a は $-S-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基、または $-NR^1-$ 基を表わし、その他の記号は請求項5記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物である請求項5記載の医薬組成物。

[7] R^2 が置換基を有していてもよいC7~20の脂肪族炭化水素基である請求項5記載の医薬組成物。

[8] 一般式(I)で示される化合物が、一般式(I-1)

[化7]



(式中、 R^{100} は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、その他の記号は請求項5記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物である請求項5記載の医薬組成物。

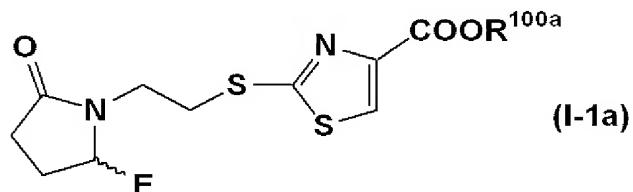
。

- [9] R^{100} が置換基を有していてもよい主鎖の炭素数3～22の脂肪族炭化水素基である請求項8記載の医薬組成物。
- [10] 一般式(I)で示される化合物が、 $2-[(2-\{(2R)-2-[(2-\text{クロロ}-4-\text{ヘプチルフェノキシ})\text{メチル}]-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}]\text{スルファニル}] -1, 3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボン酸}$ 、 $\text{ウンデシル } 2-[(2-\{(2R)-2-[(3, 5-\text{ジクロロフェノキシ})\text{メチル}]-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}]\text{スルファニル}] -1, 3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボキシレート}$ 、 $10-\text{フェニルデシル } 2-[(2-\{(2R)-2-[(3, 5-\text{ジクロロフェノキシ})\text{メチル}]-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}]\text{スルファニル}] -1, 3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボキシレート}$ 、 $10-\text{フェニルデシル } 2-[(2-\{(5R)-2-\text{オキソ}-5-\{[3-(トリフォルオロメトキシ)フェノキシ}\}\text{メチル}]-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}]\text{スルファニル}] -1, 3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボキシレート}$ 、 $\text{ウンデシル } 2-[(2-\{(2R)-2-[(\text{ヘプチルアミノ})\text{メチル}]-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}]\text{スルファニル}] -1, 3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボキシレート}$ 、 $10-\text{フェニルデシル } 2-[(2-\{(2R)-2-[(\text{ヘプチルアミノ})\text{メチル}]-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}]\text{スルファニル}] -1, 3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボキシレート} \text{または} 10-\text{フェニルデシル } 2-[(2-\{(2R)-2-[(1E)-1-\text{ノネニル}]-5-\text{オキソ}-1-\text{ピロリジニル}\}\text{エチル}]\text{スルファニル}] -1, 3-\text{チアゾール}-4-\text{カルボキシレート}$ である請求項5記載の医薬組成物。
- [11] 呼吸器疾患予防および／または治療剤である請求項1記載の医薬組成物。
- [12] 呼吸器疾患が喘息、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸促迫症候群気腫、囊胞性線維症または肺性高血圧症である請求項11記載の医薬組成物。
- [13] 請求項5記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物を含有してなる吸入用医薬組成物と4型ホスホジエステラーゼ阻害薬、ステロイド薬、 β 作動薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサンA₂受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、エラスターーゼ阻害薬、メタロプロテアーゼ阻害薬、去痰薬、抗生素

物質および免疫抑制薬から選択される1種以上とを組み合わせてなる医薬。

[14] 一般式(I-1a)

[化8]



(式中、R^{100a}は置換基を有していてもよい炭化水素基(ただし、(1)C1～10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC1～10アルキル基、(4)ビフェニル基、(5)C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC1～10アルキル基、および(6)C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されたビフェニル基を除く。)を表わし、その他の記号は請求項5記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物。

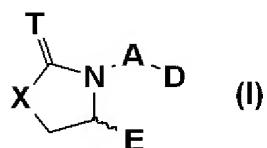
[15] R^{100a}が置換基を有していてもよいC11～20アルキル基、置換基を有していてもよいC7～20アルケニル基または置換基を有していてもよいC7～20アルキニル基である請求項14記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[16] 2-[(2-(2R)-2-[(2-クロロ-4-ヘプチルフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル)エチル]スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸、ウンデシル 2-[(2-(2R)-2-[(3,5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル)エチル]スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート、10-フェニルデシル 2-[(2-(2R)-2-[(3,5-ジクロロフェノキシ)メチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル)エチル]スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート、10-フェニルデシル 2-{[2-((5R)-2-オキソ-5-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]スルファニル}-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート、ウンデシル 2-[(2-(2R)-2-[(ヘ

プチルアミノ)メチル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート、10—フェニルデシル 2—[(2—{(2R)—2—[(ヘプチルアミノ)メチル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレートまたは10—フェニルデシル 2—[(2—{(2R)—2—[(1E)—1—ノネニル]—5—オキソ—1—ピロリジニル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[17] 一般式(I)

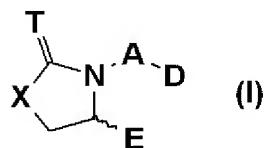
[化9]



(式中、すべての記号は請求項5記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物の有効量を哺乳動物に吸入投与することを特徴とする、哺乳動物における呼吸器疾患予防および／または治療方法。

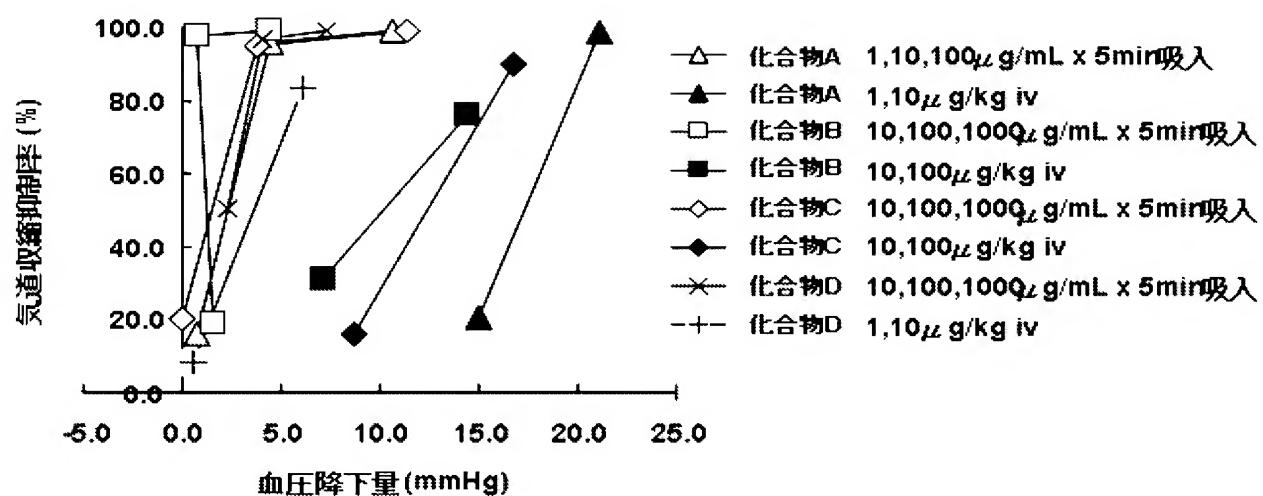
[18] 呼吸器疾患予防および／または治療剤を製造するための、一般式(I)

[化10]

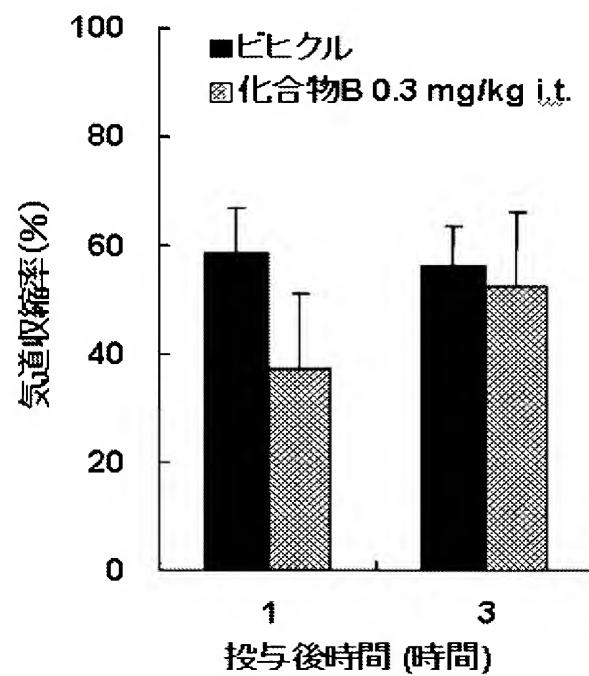


(式中、すべての記号は請求項5記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物を含有する吸入用医薬組成物の使用。

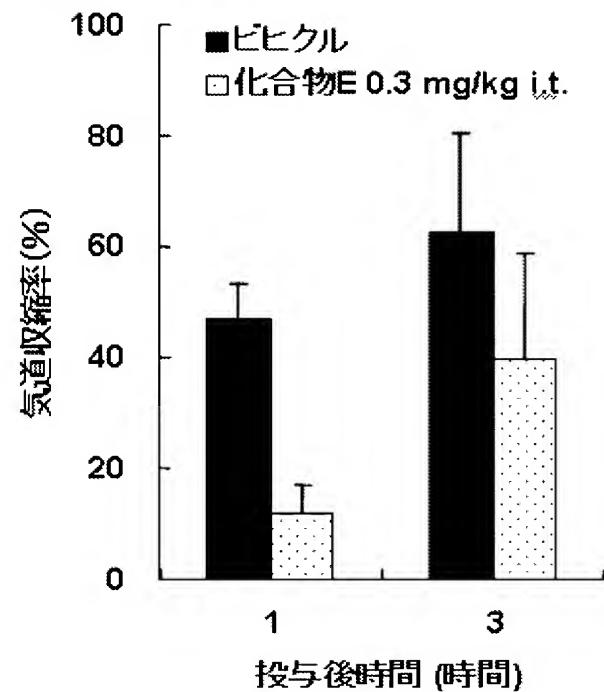
[図1]



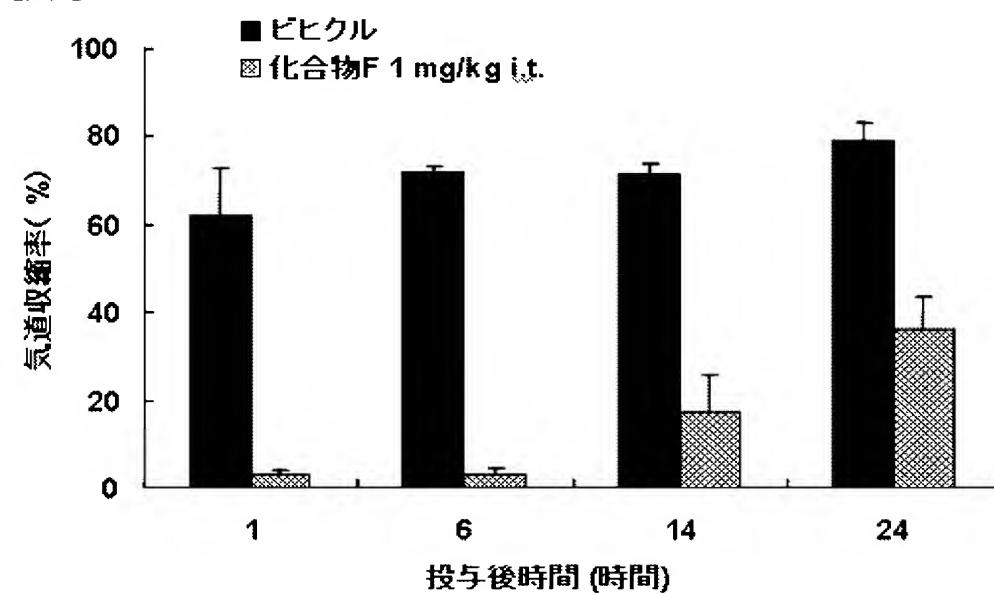
[図2]



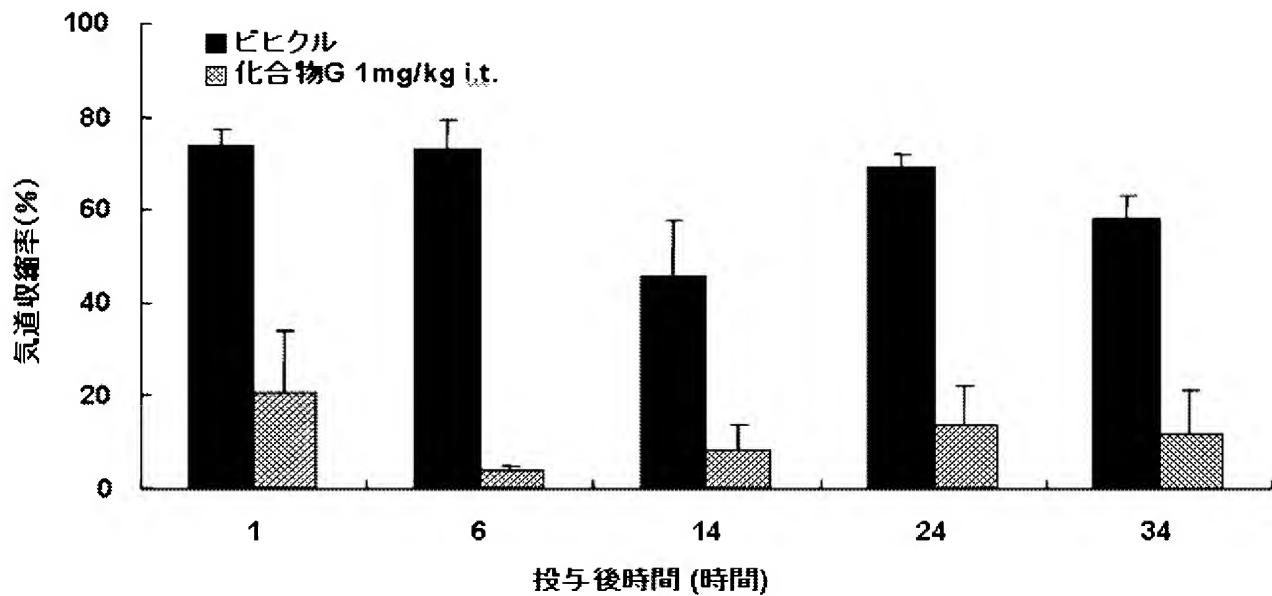
[図3]



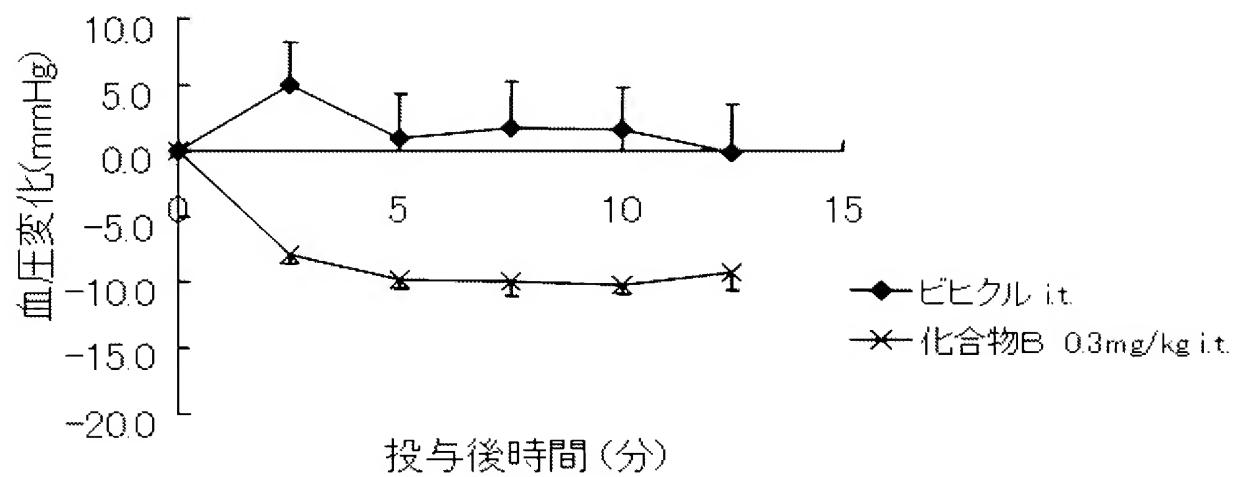
[図4]



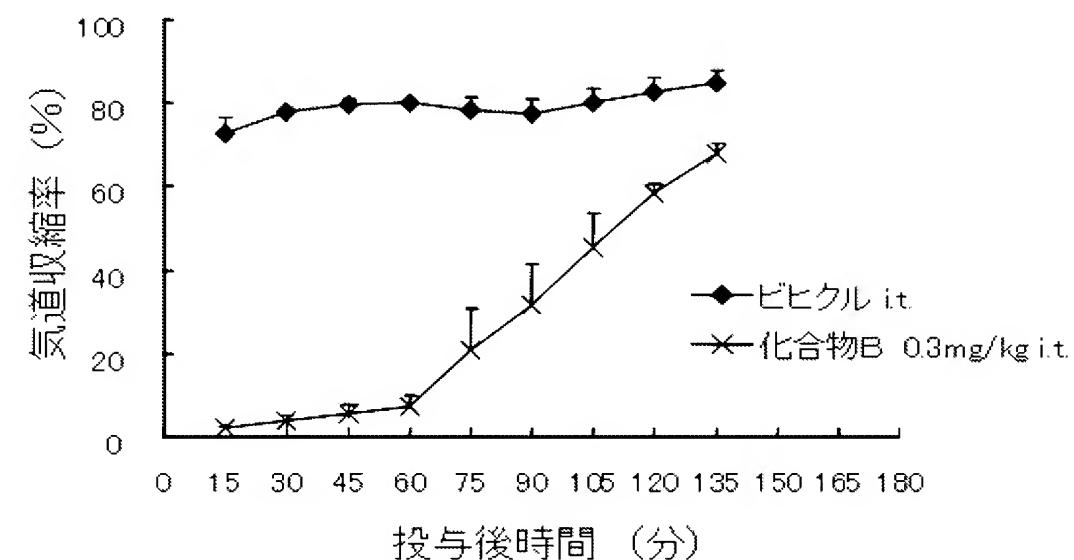
[図5]



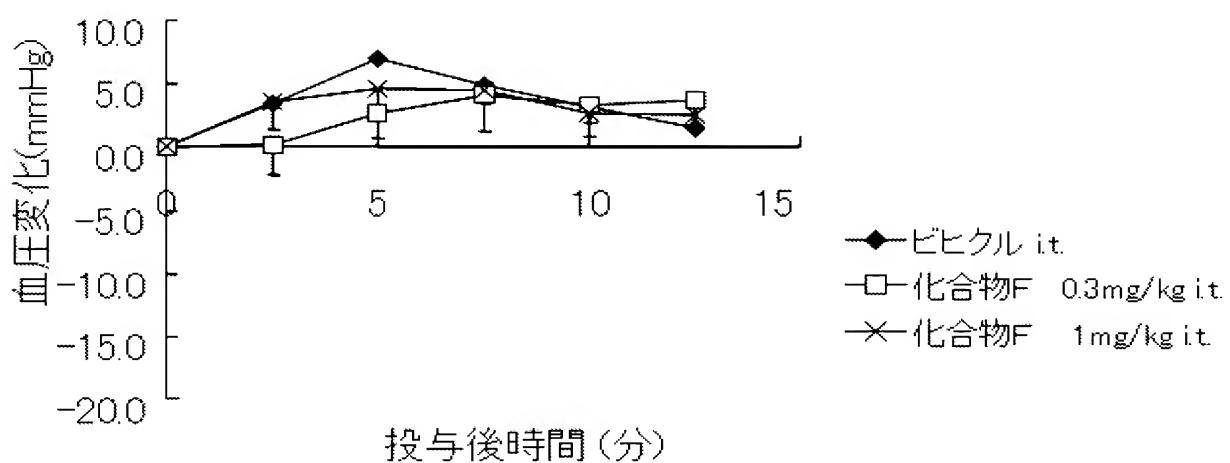
[図6]



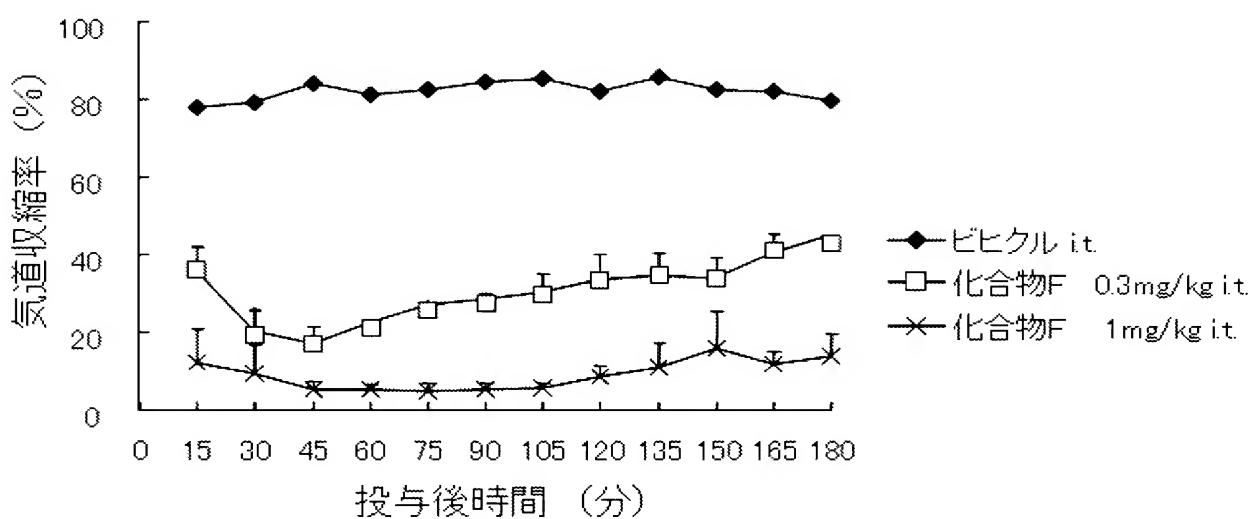
[図7]



[図8]



[図9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019376

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01), **A61K31/427**(2006.01), **A61P11/00**(2006.01), **A61P43/00**(2006.01), **C07D417/12**(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K45/00(2006.01), **A61K31/427**(2006.01), **A61P11/00**(2006.01), **A61P43/00**(2006.01), **C07D417/12**(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAOLD (STN), CAPplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2003/074483 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 September, 2003 (12.09.03), Full text & JP 2003-572953 A & EP 1481976 A1 & US 2005/124577 A1	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18 7, 10, 14, 15
Y	JP 2004-517942 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG, DE), 17 June, 2004 (17.06.04), Par. No. [0001] & WO 2002/60532 A1 & US 2002/189610 A1 & EP 1357975 A1	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 January, 2006 (06.01.06)

Date of mailing of the international search report
17 January, 2006 (17.01.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019376

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 09-501700 A (SCHERING CORP.), 18 February, 1997 (18.02.97), Par. No. [0003] & WO 95/20393 A1 & EP 740550 A1 & JP 11-286447 A & EP 1174138 A2 & EP 1174139 A2 & EP 740550 B1 & EP 1192946 A1 & EP 1201242 A2 & JP 2003-313128 A & JP 3480736 B2 & US 6723713 B2	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18
Y	JP 50-047967 A (SCHERING AG.), 28 April, 1975 (28.04.75), Page 3, upper left column, line 4 to upper right column, line 7 & US 4039668 A & JP 87045846 B	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18
Y	Mitsuo MATSUMOTO, "Yakuzaigaku Manual", Nanzando, 1989, pages 30, 118, 119	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18
Y	Hitoshi SEZAKI, "Drug Delivery System", Nankodo Co., Ltd., pages 49 to 57	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18
Y	Mitsuru HASHIDA, "Keiko Toyo Seizai no Sekkei to Hyoka", Kabushiki Kaisha Yakugyo Jihosha, 1995, pages 216 to 231	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18
A	WO 2003/009872 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 06 February, 2003 (06.02.03), Full text & EP 1417975 A1 & JP 2003-515264 A & US 2005/020686 A1	1-16, 18
A	WO 2004/065365 A1 (ONO PHARM CO., LTD.), 05 August, 2004 (05.08.04), Full text & JP 2005-104836 A & EP 1586564 A1	1-16, 18
P, Y	WO 2005/061492 A1 (ONO PHARM CO., LTD., JP), 07 July, 2005 (07.07.05), Full text (Family: none)	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18 7, 10, 14, 15
P, A	WO 2005/053707 A1 (ONO PHARM CO., LTD., JP), 16 June, 2005 (16.06.05), Full text (Family: none)	1-16, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2005/019376**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 17 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019376

<Subject of search>

Claims 1 to 4, 11 to 13 and 18 relate to medicinal compositions for inhalation which contain a compound defined by a desired property as "an EP2 agonist" as the active ingredient. Although claims 1 to 4, 11 to 13 and 18 involve any compounds having this property, it appears that only small part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scopes of the compounds being "an EP2 agonist", "a continuous-release type prodrug"/"a prodrug having a relieved effect of lowering blood pressure"/"an ester of a long-chain aliphatic alcohol or an amide of a long-chain aliphatic amine", "a prodrug" and so on cannot be specified. Thus, claims 1 to 4, 11 to 13 and 18 do not comply with the requirement of clearness in accordance with PCT Article 6.

Moreover, the statements in claims 2 to 4 make it unclear to what extent of structures of compounds fall within the category of "prodrug". Namely, it is impossible in practice to search in detail and present all documents citing such compounds.

The active ingredient of the medicinal compositions according to claims 5 to 7 involve various compounds over an extremely large scope and complete search can be hardly made on all of these compounds. On the other hand, it appears that only small part of the active ingredients of the medicinal compositions according to claims 5 to 7 are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

Such being the case, the inventions according to claims 1 to 7, 11 to 13 and 18 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

Such being the case, the international search was made on the compounds specifically cited in the description within a reasonable scope of burden.

Complete search was made on claims 10 and 14 to 16.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K45/00 (2006.01), A61K31/427 (2006.01), A61P11/00 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C07D417/12 (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K45/00 (2006.01), A61K31/427 (2006.01), A61P11/00 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C07D417/12 (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y 全文	WO 2003/074483 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2003.09.12,	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18
A	& JP 2003-572953 A & EP 1481976 A1 & US 2005/124577 A1	7, 10, 14, 15
Y	JP 2004-517942 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG, DE) 2004.06.17, 【0001】 & WO 2002/60532 A1 & US 2002/189610 A1 & EP 1357975 A1	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.01.2006

国際調査報告の発送日

17.01.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

安藤 倫世

4P 3436

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 09-501700 A (SCHERING CORP) 1997.02.18, 【0003】 & WO 95/20393 A1 & EP 740550 A1 & JP 11-286447 A & EP 1174138 A2 & EP 1174139 A2 & EP 740550 B1 & EP 1192946 A1 & EP 1201242 A2 & JP 2003-313128 A & JP 3480736 B2 & US 6723713 B2	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18
Y	JP 50-047967 A (SCHERING AG) 1975.04.28, 第3頁左上欄第4行～右上欄第7行 & US 4039668 A & JP 87045846 B	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18
Y	松本光雄, 薬剤学マニュアル, 南山堂, 1989, p. 30, 118, 119	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18
Y	瀬崎仁, ドラッグデリバリーシステム, 南江堂, 1986, p. 49-57	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18
Y	橋田充, 経口投与製剤の設計と評価, 薬業時報社, 1995, p. 216-231	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18
A	WO 2003/009872 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2003.02.06, 全文 & EP 1417975 A1 & JP 2003-515264 A & US 2005/020686 A1	1-16, 18
A	WO 2004/065365 A1 (ONO PHARM CO LTD) 2004.08.05, 全文 & JP 2005-104836 A & EP 1586564 A1	1-16, 18
P, Y	WO 2005/061492 A1 (ONO PHARM CO LTD, JP) 2005.07.07, 全文 (ファミリーなし)	1-6, 8, 9, 11-13, 16, 18
P, A	WO 2005/053707 A1 (ONO PHARM CO LTD, JP) 2005.06.16, 全文 (ファミリーなし)	7, 10, 14, 15 1-16, 18

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
 請求の範囲 17 は、治療による人体の処置方法であり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲 1-4, 11-13, 18 は、「EP2 アゴニスト」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする吸入用医薬組成物に関するものである。そして、請求の範囲 1-4, 11-13, 18 は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎないものと認められる。

また、「EP2 アゴニスト」、「持続型プロドラッグ」／「血圧降下作用が軽減されたプロドラッグ」／「長鎖脂肪族アルコールのエステルまたは長鎖脂肪族アミンのアミドである」「プロドラッグ」等は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲 1-4, 11-13, 18 は、PCT 第 6 条における明確性の要件も欠いている。

さらに、請求の範囲 2-4 には、「プロドラッグ」という、いかなる構造の化合物までを包含するものであるかを不明確にする記載があり、これらの化合物を記載する文献を全て精査の上、提示することは実際上不可能である。

請求の範囲 5-7 の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、請求の範囲 5-7 の医薬組成物の有効成分の中のごくわずかな部分に過ぎないものと認められる。

したがって、請求の範囲 1-7, 11-13, 18 に係る発明及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

よって、この国際調査では、明細書に具体的に記載された化合物に基づき、合理的な負担の範囲内で調査を行った。

また、請求の範囲 10, 14-16 については、完全な調査を行った。